

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

№ 2 | 19 | 2020

научно-практический журнал

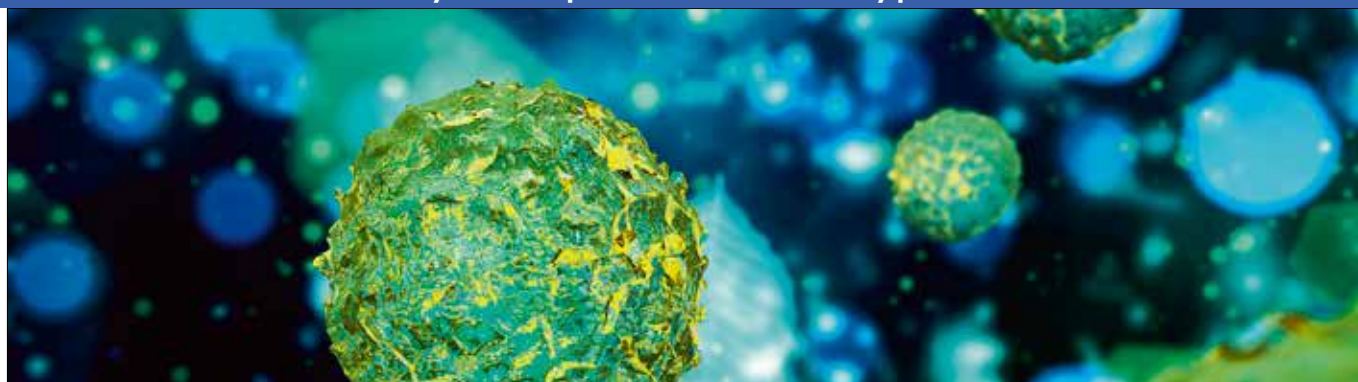


photo: shutterstock.com

Гемопозитические стволовые клетки крови. Фото к материалу на с. 22

30

Результаты алло-ТГСК от совместимого неродственного и родственного гаплоидентичного донора у детей с младенческим лейкозом высокой группы риска в первой и второй ремиссии

The results of allo-HSCT from a matched unrelated and haploidentical donors in children with high-risk infant leukemia in first and second remissions

62

Алло-ТГСК при острых лейкозах у детей, подростков и молодых взрослых в Республике Беларусь

Allo-HSCT in acute leukemia in children, adolescents and young adults in the Republic of Belarus

152

Аферез ГСК крови у детей с экстремально низкой массой тела, как это делаем мы: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Apheresis of peripheral HSC in children with very low body weight: a single centre experience

160

Оценка эффективности подбора неродственных доноров ГСК для российских пациентов в регистре ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России

An assessment of the effectiveness of the search for unrelated HSC donors for russian patients in the registry of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, FMBA of Russia



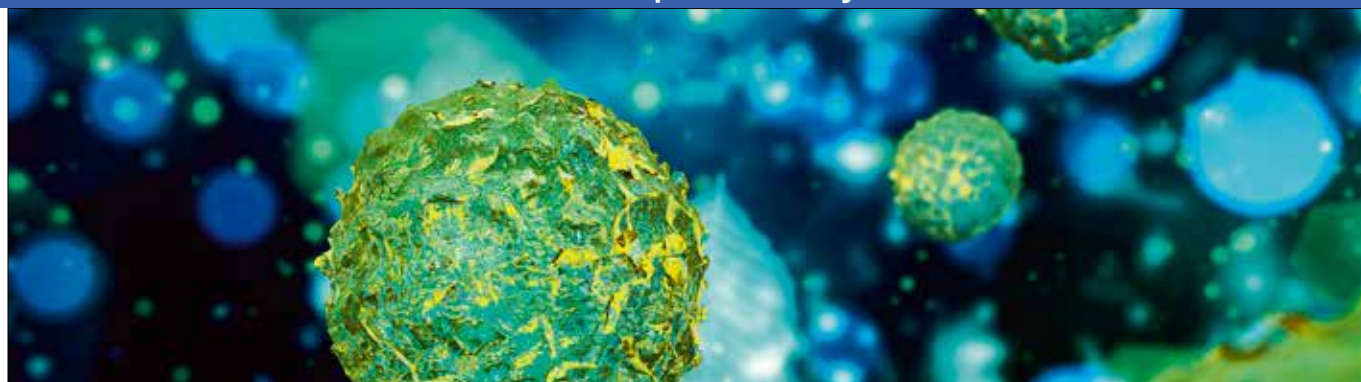
НАУКА —
ДЕТЯМ



Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology

№ 2 | 19 | 2020

scientific and practical journal



Hematopoietic blood stem cells. Photo to the material on page 22

Photo: shutterstock.com

30

The results of allo-HSCT from a matched unrelated and haploidentical donors in children with high-risk infant leukemia in first and second remissions

62

Allo-HSCT in acute leukemia in children, adolescents and young adults in the Republic of Belarus

152

Apheresis of peripheral HSC in children with very low body weight: a single centre experience

160

An assessment of the effectiveness of the search for unrelated HSC donors for russian patients in the registry of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, FMBA of Russia



НАУКА —
ДЕТЯМ



A peer-reviewed open-access journal, is published 4 times a year by the Foundation «Science – for Children' Benefit» and «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology». Printed in the Russian Federation. The electronic version of the journal is available online at www.hemoncim.com

Information for Subscribers

Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology is published 4 times a year. You may subscribe to *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* using a subscription catalogue "Newspapers. Magazines" of Rospechat Agency, subscription index – 12914.

Manuscript Submissions

Please submit your manuscript at http://www.hemoncim.com/authors_en.html. More information on manuscript submission is available at http://www.hemoncim.com/authors_en.html in corresponding sections.

Advertising

To place an advertisement or receive additional information, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Commercial Reprints

For commercial reprints, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Disclaimer

The Publisher and the Editors cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal. The ideas and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher and the Editors, neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the Publisher and Editors of the products advertised.

Indexing

The journal is indexed by *Scopus*, *Ulrich's Periodicals Directory* and *Russian Science Citation Index*.

Copyright

Copyright © 2020 by «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» («D. Rogachev NMRCPO»), Oncology and Immunology. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored, translated, or transmitted in any form or by any means without the prior permission in writing from the copyright holder.

Address for correspondence

Editorial office of *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*: Samory Mashela St., 1, 117198, Moscow, Russia

For further information on rights and permissions, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Рецензируемый журнал с открытым доступом, издается 4 раза в год Фондом «Наука – детям» и Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Журнал печатается в Российской Федерации. Электронная версия журнала доступна на сайте: www.hemoncim.com

Информация для подписчиков

Журнал «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» выходит 4 раза в год. Вы можете подписаться на журнал «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» по каталогу «Газеты. Журналы» агентства «Роспечать», подписной индекс – 12914.

Подача рукописей

Прислать рукопись можно по ссылке: http://www.hemoncim.com/authors_en.html Ознакомиться с правилами подачи рукописей можно в соответствующих разделах на сайте: http://www.hemoncim.com/authors_en.html

Размещение рекламных материалов

По вопросам размещения рекламы обращайтесь в редакцию. E-mail: info@vind-fnkc.ru

Репринт

По вопросам репринта обращайтесь в редакцию. E-mail: info@vind-fnkc.ru

Дисклеймер

Издатель и редакция не несут ответственности за ошибки или последствия использования информации, публикуемой в данном журнале. Идеи и мнения автора могут не совпадать с точкой зрения издателя и редакции. Издатель и редакция не несут ответственности за содержание и качество размещенных в журнале рекламных материалов.

Индексирование

Журнал индексируется в *Scopus*, *Ulrich's Periodicals Directory* и *Российском индексе научного цитирования*.

Авторское право

© 2020 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России). Все авторские права сохранены. Запрещается полная или частичная репродукция, хранение, перевод или передача опубликованных материалов в любом виде или любыми средствами без письменного разрешения владельца авторских прав.

Адрес для корреспонденции

Редакция журнала «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии»: Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Для получения более подробной информации, касающейся авторских прав и разрешений, просим связаться с нами по электронной почте: info@vind-fnkc.ru

Founders

FSBI «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow («D. Rogachev NMRCPO»).
Foundation «Science – for Children' Benefit».

Publisher

LLC «Science and education».

The address of the editorial office

Tel.: +7 (495) 287-6579, extension number 1396
www.hemoncim.com
E-mail: journal@fnkc.ru
Advertising department: info@vind-fnkc.ru
Tel.: +7 (495) 287-6570, extension number 5523

The journal is registered in the Federal Service for Monitoring Compliance with Cultural Heritage Protection Law.
Registration number is ПИ № ФС77–69056
The journal was founded in 2002.

The circulation is 3000 copies. The price is free.

Учредители

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России).
Фондом «Наука – детям».

Издатель

ООО «Наука и образование».

Редакция журнала

Tel.: +7 (495) 287-6579, доб. 1396
www.hemoncim.com E-mail: journal@fnkc.ru
По вопросам рекламы: info@vind-fnkc.ru
Tel.: +7 (495) 287-6570, доб. 5523

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охраны культурного наследия.
Регистрационный номер ПИ № ФС77–69056
Журнал основан в 2002 году.

Тираж 3000 экз. Цена свободная.

ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ

Научно-практический журнал

№ 2 | том 19 | 2020



Главный редактор

Новичкова Галина Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Масчан Алексей Александрович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Москва, Россия

Румянцев Александр Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Сметанина Наталия Сергеевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Члены редколлегии

Алейникова Ольга Витальевна
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН,
Минск, Республика Беларусь

Балашов Дмитрий Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Белогурова Маргарита Борисовна
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Володин Николай Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва,
Россия

Демихов Валерий Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор, Рязань, Россия

Кит Олег Иванович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Ростов-на-Дону, Россия

Кулагин Александр Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Масчан Михаил Александрович
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Минков Милен
доктор медицинских наук, профессор, Вена, Австрия

Пантелеев Михаил Александрович
доктор физико-математических наук, Москва, Россия

Паровичникова Елена Николаевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Птушкин Вадим Вадимович
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Решетов Игорь Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва,
Россия

Румянцев Сергей Александрович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Трахтман Павел Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Цаур Григорий Анатольевич
доктор медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Щербина Анна Юрьевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Редакционный совет

Алексеева Е.И.
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Атауллаханов Ф.И.
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Афанасьев Б.В.
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Вельте К.
профессор, Тюбинген, Германия

Виллих Н.
профессор, Мюнстер, Германия

Грачев Н.С.
доктор медицинских наук, Москва, Россия

Карачунский А.И.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Крыжановский О.И.
кандидат медицинских наук, Сан-Франциско, США

Липтон Дж.
профессор, Нью-Йорк, США

Мякова Н.В.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Накагавара А.
профессор, Чиба, Япония

Окс Г.
профессор, Сизтл, США

Родригес-Галиндо К.
профессор, Мемфис, США

Самочатова Е.В.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Скокова Ю.В.
доктор медицинских наук, Тюбинген, Германия

Тер-Ованесов М.Д.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Фечина Л.Г.
кандидат медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Чернов В.М.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Хамин И.Г.
кандидат медицинских наук, Москва, Россия

Хармс Д.
профессор, Киль, Германия

Хенце Г.
профессор, Берлин, Германия

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук



Editor-in-Chief

Galina A. Novichkova
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Deputy Editors-in-Chief

Alexey A. Maschan
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russian Federation

Alexander G. Rumyantsev
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Executive Secretary

Nataliya S. Smetanina
MD, PhD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Members of the Editorial Board

Olga V. Aleynikova
MD, Corresponding Member of the NAS, Minsk, Republic of Belarus

Dmitry N. Balashov
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Margarita B. Belogurova
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russian Federation

Svetlana R. Varfolomeeva
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Nikolay N. Volodin
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Valeriy G. Demikhov
MD, DSc, Professor, Ryazan, Russian Federation

Oleg I. Kit
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Rostov-on-Don, Russian Federation

Alexander D. Kulagin
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russian Federation

Mikhail A. Maschan
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Mylen Minkov
MD, DSc, Professor, Vienna, Austria

Mikhail A. Panteleev
PhD, DSc, Moscow, Russian Federation

Elene N. Parovichnikova
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Vadim V. Ptushkin
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Igor V. Reshetov
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Sergey A. Rumyantsev
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russian Federation

Pavel E. Trakhtman
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Grigory A. Tzaur
MD, PhD, DSc, Ekaterinburg, Russian Federation

Anna Yu. Shcherbina
MD, PhD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Advisory Editors

Alekseeva E.I.
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russia

Ataullakhanov F.I.
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russia

Afanasyev B.V.
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russia

Welte K.
Professor, Tübingen, Germany

Willich N.
Professor, Münster, Germany

Grachev N.S.
MD, DSc, Moscow, Russia

Karachunskiy A.I.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Kryzhanovskiy O.I.
MD, San Francisco, USA

Lipton J.
Professor, New York, USA

Myakova N.V.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Nakagawara A.
Professor, Chiba, Japan

Ochs H.
Professor, Seattle, USA

Rodriguez-Galindo C.
Professor, Memphis, USA

Samochatova E.V.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Skokova Yu.V.
MD, DSc, Tübingen, Germany

Ter-Ovanesov M.D.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Fechina L.G.
MD, PhD, Yekaterinburg, Russia

Khamin I.G.
MD, Moscow, Russia

Harms D.
Professor, Kiel, Germany

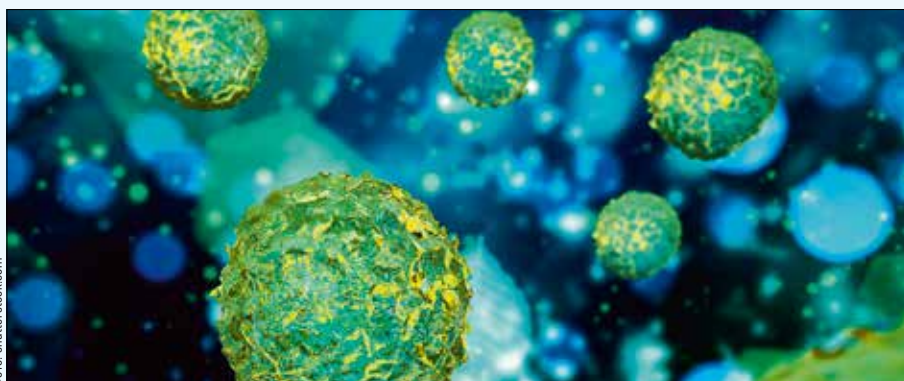
Henze G.
Professor, Berlin, Germany

Chernov V.M.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Содержание

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2020, 19 (2)

Оформление обложки:



**Гемопоэтические
стволовые клетки
крови**

К статье М.А. Масчана
и соавт. (с. 22)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей в России: краткий обзор активности в 2015–2018 гг. 22

М.А. Масчан, Е.В. Скоробогатова, Л.Н. Шелихова, Д.Н. Балашов, О.Л. Благоданова, И.С. Долгополов,
Н.Н. Субботина, Л.В. Вахонина, Л.Г. Фечина, Г.Л. Менткевич, О.В. Паина, А.Г. Геворгян, Т.А. Быкова,
Ю.В. Диникина, А.Ю. Субора, Г.О. Бронин, А.Л. Алянский, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан, Л.С. Зубаровская

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от совместимого неродственного и родственного гаплоидентичного донора у детей с младенческим лейкозом высокой группы риска в первой и второй ремиссии 30

О.В. Паина, Ж.З. Рахманова, П.В. Кожокар, А.С. Фролова, Л.А. Цветкова, С.В. Разумова, К.А. Екушов,
И.В. Маркова, Т.Л. Гиндина, А.Л. Алянский, И.М. Бархатов, Е.В. Семенова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с процессингом трансплантата $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ -деплецией у детей с генетически обусловленными формами гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза 38

А.К. Кантулаева, Е.И. Гутовская, А.Л. Лаберко, С.А. Радыгина, С.Н. Козловская, А.М. Лившиц,
Л.Н. Шелихова, Д.Н. Балашов, М.А. Масчан

Влияние различных доз бусульфана в режимах кондиционирования на исход аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острым миелобластным лейкозом 46

О.В. Паина, Ж.З. Рахманова, П.В. Кожокар, А.С. Фролова, Л.А. Цветкова, К.А. Екушов, И.В. Маркова,
Т.Л. Гиндина, А.Л. Алянский, И.М. Бархатов, Е.В. Семенова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

Факторы бактериурии у детей и молодых пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 54

А.Б. Чухловин, А.А. Спиридонова, М.Д. Владовская, И.В. Казанцев, А.В. Козлов, А.Г. Геворгян, Т.А. Быкова,
Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах у детей, подростков и молодых взрослых в Республике Беларусь 62

О.В. Алейникова, П.Г. Янушкевич, Д.В. Прудников, Ю.Е. Марейко, Н.П. Кирсанова, А.В. Алексейчик, О.А. Мишкова,
О.И. Быданов, Н.В. Минаковская

Эффективность режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора у детей: опыт одного Центра	71
Н.В. Сидорова, А.С. Слинин, Е.Б. Мачнева, В.В. Константинова, А.Е. Буря, Е.А. Пристанскова, О.Л. Благодравова, Е.В., Скоробогатова, К.И. Киргизов	
Оценка эффективности аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при мукополисахаридозе I типа (синдром Гурлер): опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой	83
Т.А. Быкова, В.Н. Овечкина, А.А. Осипова, А.С. Боровкова, А.А. Доценко, И.В. Маркова, Е.В. Семенова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев	
Влияние значения минимальной остаточной болезни на риск развития рецидива при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей, подростков и молодых пациентов с острым лимфобластным лейкозом	93
Д.В. Прудников, Ю.Е. Марейко, Н.П. Кирсанова, Н.В. Минаковская, О.В. Алейникова	
Мышечная сила и вегетативное обеспечение деятельности у пациентов детского возраста на разных этапах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	103
М.Ю. Жуков, Н.Н. Митраков, А.В. Корочкин, О.А. Лайшева	
Использование ингибиторов контрольных точек у детей с неходжкинскими лимфомами	112
А.В. Козлов, И.В. Казанцев, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, А.Г. Геворгян, К.В. Лепик, Д.А. Звягинцева, М.С. Голенкова, А.Н. Швецов, О.Г. Смыкова, В.В. Байков, Ю.А. Пунанов, Е.В. Морозова, Н.Б. Михайлова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев	
Применение препарата Октофактор для профилактического лечения больных гемофилией А	122
В.В. Войцеховский, Т.В. Есенина, Е.А. Филатова, К.М. Мишкурова, Н.А. Федорова	
Интенсивная комплексная терапия пациентов с первично-резистентным течением и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой	129
И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, Д.А. Звягинцева, А.В. Козлов, М.С. Голенкова, Е.В. Бабенко, П.С. Куга, А.Н. Швецов, И.Ю. Николаев, Е.В. Морозова, С.А. Сафонова, Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев	
Разработка метода диагностики синдрома Вискотта–Олдрича путем оценки экспрессии белка WASP с использованием проточной цитофлуориметрии	141
Д.Е. Першин, О.Б. Лодоева, М.С. Фадеева, И.В. Мерсиянова, А.Л. Хорева, И.С. Владимиров, К.А. Воронин, В.В. Бриллиантова, Т.В. Варламова, В.А. Ведмедская, Ю.А. Родина, Е.В. Райкина, М.А. Масчан, А.Ю. Щербина	
Аферез гемопоэтических стволовых клеток крови у детей с экстремально низкой массой тела, как это делаем мы: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева	152
Е.Е. Курникова, И.Г. Хамин, В.В. Щукин, Т.В. Шаманская, М.С. Фадеева, Д.Е. Першин, П.Е. Трахтман	
Оценка эффективности подбора неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток для российских пациентов в регистре ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России	160
М.А. Логинова, И.В. Парамонов	

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Нетипичное агрессивное течение пигментированной эпителиоидной меланоцитомы у пациента с анемией Фанкони после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** 166

С.А. Радыгина, И.С. Клецкая, И.О. Костарева, К.В. Митраков, С.Н. Козловская, Н.М. Ершов, И.П. Шипицына, Д.Н. Балашов

- Лечение синдрома полиорганной недостаточности, вызванного грамотрицательным сепсисом, у пациента с нейтропенией после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Клинический случай** 170

А.Ю. Иванашкин, В.В. Лазарев, И.Г. Хамин, И.А. Семенов, Л.Н. Шелихова, А.А. Масчан

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

- Системный микоз, вызванный грибами рода *Fusarium oxysporum* у пациента после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** 177

Д.С. Курило, С.А. Радыгина, Ж.В. Маркова, Г.Г. Солопова, Д.Н. Балашов

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при трансфузионно-зависимой форме β -талассемии. Обзор литературы** 178

И.О. Тайшихина, Л.Н. Шелихова, М.Е. Лохматова

- Поражение кожных покровов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы** 184

Т.З. Алиев, Е.Б. Мачнева, Н.В. Сидорова, Т.С. Бельшева, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов

- Экулизумаб в терапии патологии системы комплемента при пароксизмальной ночной гемоглобинурии** 193

Б.А. Бакиров, Д.А. Кудлай, В.Н. Павлов

Cover design:

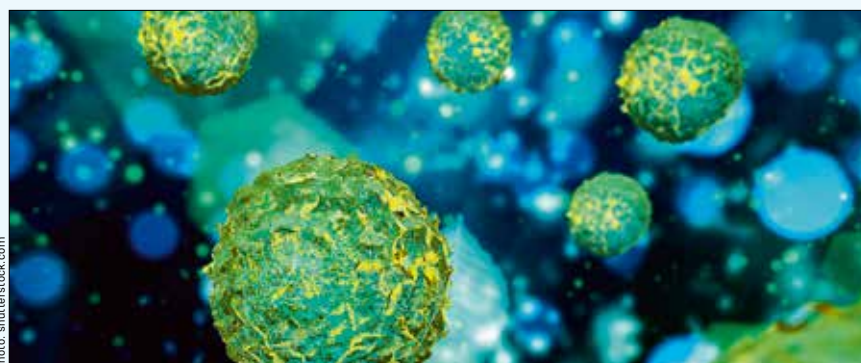


Photo: shutterstock.com

Hematopoietic blood stem cells

To the article by M.A. Maschan et al. (p. 22)

LEADING ARTICLE

Hematopoietic stem cell transplantation in children in Russia: a brief overview of activity in 2015–2018 22

M.A. Maschan, E.V. Skorobogatova, L.N. Shelikhova, D.N. Balashov, O.L. Blagonravova, I.S. Dolgoplov, N.N. Subbotina, L.V. Vakhonina, L.G. Fechina, G.L. Mentkevich, O.V. Paina, A.G. Gevorgyan, T.A. Bykova, Yu.V. Dinikina, A.Yu. Subora, G.O. Bronin, A.L. Alyansky, G.A. Novichkova, A.A. Maschan, L.S. Zubarovskaya

ORIGINAL ARTICLE

The results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched unrelated and haploidentical donors in children with high-risk infant leukemia in first and second remissions 30

O.V. Paina, Z.Z. Rakhmanova, P.V. Kozhokar, A.S. Frolova, L.A. Tsvetkova, S.V. Razumova, K.A. Ekushov, I.V. Markova, T.L. Gindina, A.L. Alyansky, I.M. Barkhatov, E.V. Semenova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev

Hematopoietic stem cell transplantation with TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺ graft depletion for hemophagocytic lymphohistiocytosis 38

A.K. Kantulaeva, E.I. Gutovskaya, A.L. Laberko, S.A. Radygina, S.N. Kozlovskaya, A.M. Livshits, L.N. Shelikhova, D.N. Balashov, M.A. Maschan

The influence of various doses of busulfan in conditioning regimes on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute myeloid leukemia 46

O.V. Paina, Z.Z. Rakhmanova, P.V. Kozhokar, A.S. Frolova, L.A. Tsvetkova, K.A. Ekushov, I.V. Markova, T.L. Gindina, A.L. Alyansky, I.M. Barkhatov, E.V. Semenova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev

Factors of bacteriuria in children and young adults following hematopoietic stem cell transplantation 54

A.B. Chukhtovin, A.A. Spiridonova, M.D. Vladovskaya, I.V. Kazantsev, A.V. Kozlov, A.G. Gevorgyan, T.A. Bykova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev

Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells in acute leukemia in children, adolescents and young adults in the Republic of Belarus 62

O.V. Aleinikova, P.G. Yanushkevich, D.V. Prudnikov, Yu.E. Mareiko, N.P. Kirsanova, A.V. Alexeichik, O.A. Mishkova, O.I. Bydanov, N.V. Minakovskaya

The efficacy of the regimens of “graft versus host” disease prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in children: single center experience 71

N.V. Sidorova, A.S. Slinin, E.B. Machneva, V. V. Konstantinova, A.E. Burya, E.A. Pristanskova, O.L. Blagonravova, E.V. Skorobogatova, K.I. Kirgizov

- An evaluation of the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome): the experience of the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation** 83
T.A. Bykova, V.N. Ovechkina, A.A. Osipova, A.S. Borovkova, A.A. Dotsenko, I.V. Markova, E.V. Semenova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev
- The effect of the minimum residual disease on the risk of relapse at allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children, adolescents, and young adults with acute lymphoblastic leukemia** 93
D.V. Prudnikov, Yu.E. Mareiko, N.P. Kirsanova, N.V. Minakovskaya, O.V. Aleinikova
- Muscle strength and vegetative support at childhood on different stages of hematopoietic** 103
M.Yu. Zhukov, N.N. Mitrov, A.V. Korochkin, O.A. Laisheva
- The use of checkpoint inhibitors in children with non-Hodgkin lymphomas** 112
A.V. Kozlov, I.V. Kazantsev, T.V. Yukhta, P.S. Tolkunova, A.G. Gevorgyan, K.V. Lepik, D.A. Zvyagintseva, M.S. Golenkova, A.N. Shvetsov, O.G. Smykova, V.V. Baykov, Yu.A. Punanov, E.V. Morozova, N.B. Mikhailova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev
- Use of the product Octaphactor for prevention-treatment of patients with hemophilia A** 122
V.V. Voitsekhovskiy, T.V. Esenina, E.A. Filatova, K.M. Mishkurova, N.A. Fedorova
- The complex intensive therapy regimen as curative therapy in patients with primary-resistant and relapsed neuroblastoma: R.M. Gorbacheva Memorial Institute for Children Oncology, Hematology and Transplantation experience** 129
I.V. Kazantsev, A.G. Gevorgyan, T.V. Yukhta, P.S. Tolkunova, D.A. Zvyagintseva, A.V. Kozlov, M.S. Golenkova, E.V. Babenko, P.S. Kuga, A.N. Shvetsov, I.Yu. Nikolaev, E.V. Morozova, S.A. Safonova, Yu.A. Punanov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev
- Development of flow cytometry assay for Wiskott–Aldrich syndrome diagnosis by WASP protein evaluation** 141
D.E. Pershin, O.B. Lodoeva, M.S. Fadeeva, I.V. Mersyanova, A.L. Khoreva, I.S. Vladimirov, K.A. Voronin, V.V. Brilliantova, T.V. Varlamova, V.A. Vedmedskaya, Yu.A. Rodina, E.V. Raykina, M.A. Maschan, A.Yu. Shcherbina
- Apheresis of peripheral blood stem cells in children with very low body weight: a single centre experience** 152
E.E. Kurnikova, I.G. Khamin, V.V. Shchukin, T.V. Shamanskaya, M.S. Fadeeva, D.E. Pershin, P.E. Trakhtman
- An assessment of the effectiveness of the search for unrelated hematopoietic stem cell donors for russian patients in the registry of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency of Russia** 160
M.A. Loginova, I.V. Paramonov

CLINICAL OBSERVATION

- Atypical aggressive development of pigmented epithelioid melanocytoma in patient with Fanconi Anemia after hematopoietic stem cell transplantation** 166
S.A. Radygina, I.S. Kletskeya, I.O. Kostareva, K.V. Mitrov, S.N. Kozlovskaya, N.M. Ershov, I.P. Shipitsina, D.N. Balashov
- The treatment of multiple organ dysfunction syndrome caused by gram-negative sepsis in a patient with neutropenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report** 170
A.Yu. Ivanashkin, V.V. Lazarev, I.G. Khamin, I.A. Semenov, L.N. Shelikhova, A.A. Maschan

VISUALIZATION IN CLINICAL MEDICINE

- Systemic mycosis due to *Fusarium oxysporum* in a patient after allogeneic stem cell transplantation** 177

D.S. Kurilo, S.A. Radygina, Zh.V. Markova, G.G. Solopova, D.N. Balashov

LITERATURE REVIEW

- Hematopoietic stem cell transplantation in patients with transfusion-dependent β -thalassemia. Review article** 178

I.O. Taishikhina, M.E. Lokhmatova, L.N. Shelikhova

- Skin damage after the hematopoietic stem cell transplantation. Literature review** 184

T.Z. Aliev, E.B. Machneva, N.V. Sidorova, T.S. Belysheva, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov

- Eculizumab in the treatment of complement system disorders including paroxysmal nocturnal hemoglobinuria** 193

B.A. Bakirov, D.A. Kudlay, V.N. Pavlov

Уважаемые коллеги!

Этот выпуск журнала мы посвящаем памяти великого человека Бориса Владимировича Афанасьева – врача, ученого, учителя. Его внезапный уход был потрясением для всех нас – гематологов/онкологов России. Близкие, друзья и коллеги Бориса Владимировича глубоко скорбят и вспоминают его как чуткого, умного, интеллигентного человека, при этом всегда твердо отстаивающего свои профессиональные позиции, проявляющего решимость и бескомпромиссность, когда речь шла об интересах пациентов.

Борис Владимирович был душой нашего профессионального сообщества и вдохновителем огромного количества научных исследований и направлений в области гематологии и трансплантации костного мозга. Будучи великим ученым, он также всегда оставался вдумчивым, смелым и самоотверженным врачом. Он первым провел аллогенную трансплантацию костного мозга ребенку еще в далеком 1991 году в СССР, в Ленинграде. А в 2007 году, уже в Санкт-Петербурге, он создал и возглавил один из крупнейших в Европе институт трансплантации костного мозга «Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Борис Владимирович был инициатором создания Национального регистра неродственных доноров, и сегодня уже сотни пациентов получили неродственную трансплантацию костного мозга от российских доноров.

Работа Бориса Владимировича была высоко оценена не только в России, но и за рубежом. В 2018 году в Лиссабоне он первым в Восточной Европе был награжден «Премией за выдающиеся клинические достижения» от имени Европейского общества по трансплантации костного мозга! Мы, его коллеги, присутствовали при этом, аплодировали и не скрывали слез счастья за Бориса Владимировича и российскую медицину!

Центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева во главе с академиком



А.Г. Румянцевым имел честь тесно сотрудничать с Борисом Владимировичем и его прекрасной командой из Санкт-Петербурга на протяжении всей его профессиональной жизни. Последнее совместное совещание по развитию службы детской гематологии/онкологии в России мы провели с ним 12 февраля 2020 года.

Мы особо горды тем, что Борис Владимирович был членом редколлегии журнала «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» с момента его основания в 2002 году. Мы публикуем в этом номере журнала большое количество статей по трансплантации костного мозга у детей в России и Беларуси. Здесь собраны работы его соратников и учеников из разных институтов и клиник, отражающие различные аспекты современной трансплантологии.

Мы уверены, что если бы он прочитал статьи этого номера журнала, он был бы горд, что начатая им работа не просто продолжает жить, а находится на высоком научном и профессиональном уровне и признана всем международным научным и клиническим сообществом гематологов/онкологов и трансплантологов.

Память о Борисе Владимировиче навсегда останется с нами, а его идеи, достижения и огромное количество пока нереализованных задумок продолжат жить в работах его учеников и коллег!

Главный редактор
Галина Анатольевна Новичкова,
 доктор медицинских наук, профессор,
 генеральный директор
 ФГБУ «Национальный медицинский
 исследовательский центр детской гематологии,
 онкологии и иммунологии
 им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Памяти профессора Бориса Владимировича Афанасьева



Борис Владимирович Афанасьев
Boris Vladimirovich Afanasyev
(28.08.1947–16.03.2020)

16 марта 2020 года скоропостижно ушел из жизни выдающийся российский ученый, заслуженный врач Российской Федерации (РФ), прекрасный педагог, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой), доктор медицинских наук, профессор Борис Владимирович Афанасьев.

Борис Владимирович – дорогой для всех нас человек, выдающийся российский ученый, клиницист, организатор, создавший в России направление, определяющее в XXI веке лечение злокачественных и незлокачественных заболеваний системы крови у



Б.В. Афанасьев – студент 1-го курса 1-го ЛМИ
им. акад. И.П. Павлова
B.V. Afanasyev – a first-year student at the I.P. Pavlov First
Leningrad Medical Institute

детей и взрослых. Его профессиональный путь не был легким, становление трансплантации костного мозга проходило в стране в сложных условиях. Несмотря на это, он всегда был нацелен на преодоление проблем, иногда казавшихся непреодолимыми. Он никогда не давал останавливаться на достигнутом и, конечно, мы все очень благодарны ему за формирование в нас высокого профессионализма, человечности в отношениях, за помощь в большом или малом.

Борис Владимирович – выпускник 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова (1-й ЛМИ; в настоящее время Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова)), который окончил в 1971 году. После окончания 1-го ЛМИ Борис Владимирович продолжил работу в Институте, где прошел путь от клинического ординатора, заведующего гематологическим отделением, лабораторией, руководителя Центра трансплантации костного мозга ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова до директора созданного по его инициативе крупнейшего в Северо-Западном федеральном округе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

В начале профессиональной деятельности, работая под руководством академика Владимира Андреевича Алмазова, который сыграл важную роль в становлении Бориса Владимировича как врача и ученого, он начал исследования в области экспериментальной гематологии. Отправной точкой научной деятельности Бориса Владимировича стала инициация пионерских работ по исследованию родоначальных (стволовых) клеток человека.

Во многом Борис Владимирович был первооткрывателем. Под его руководством была создана одна из первых в СССР лабораторий по изучению биологии гемопоэтических клеток у пациентов с гематологическими заболеваниями, был разработан оригинальный метод культивирования кроветворных клеток костного мозга человека «агаровая капля – жидкая среда», что позволило исследовать биологию нормального кроветворения, а также фундаментальные аспекты патогенеза спектра заболеваний системы крови. Результаты научно-исследовательской работы под руководством Б.В. Афанасьева обеспечили лаборатории 1-го ЛМИ лидирующие позиции в СССР, а также снискали международное признание. Научные данные руководимой Борисом Владимировичем лаборатории впервые с успехом были представлены на XVIII конгрессе Международного общества гематологов в Париже в 1978 году.

В 1977 году Б.В. Афанасьев защитил кандидатскую диссертацию на тему «Метод клонирования гемопоэтических стволовых клеток, изучение колоние-стимулирующей способности клеток костного мозга и крови гематологически здоровых лиц и больных с различными нейтропеническими состояниями». В 1983 году Борис Владимирович с успехом защитил докторскую диссертацию на тему «Грануломоноцитопоз при остром лейкозе и бластном кризе». Важнейшим итогом этой работы стало выделение миелоидного и лимфоидного вариантов бластного криза хронического миелолейкоза, различных типов миелодиспластического синдрома у взрослых. На базе разработанной системы культивирования посредством анализа типов роста клеток-предшественников миелопоэза *in vitro* были предложены критерии дифференциального диагноза при различных видах костномозговой недостаточности, таких как апластическая анемия, миелодиспластический синдром, вторичные цитопении иммунного генеза. Изучалась возможность дифференцировки злокачественных клеток, интрамедуллярная регуляция гранулоцитопоза.

В 1985 году Б.В. Афанасьевым совместно с В.А. Алмазовым опубликована первая в СССР с включением данных собственного исследования монография «Родоначальные кроветворные клетки человека».

Под руководством Б.В. Афанасьева на основе клинико-культуральных исследований костного мозга у детей с цитопениями неясного генеза была опубликована первая в международной литературе работа, посвященная миелодиспластическому синдрому у детей, ставшая выдающимся открытием в этой области, поскольку до этого выделение данного заболевания у пациентов детского возраста в качестве отдельной нозологической единицы не проводилось и подвергалось сомнению.

Внедрение трансплантации костного мозга как метода лечения злокачественных заболеваний



Вручение Б.В. Афанасьеву «Премии за выдающиеся клинические достижения» от имени Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга, Лиссабон, 2018

B.V. Afanasyev accepting the Clinical Achievements Award from the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Lisbon, 2018

системы крови непосредственно связано с развитием радиационной медицины, накоплением данных о биологии кроветворения и механизмов тканевой совместимости. В 1970–1980-е годы трансплантация гемопоэтических стволовых клеток показала свою эффективность в лечении заболеваний системы крови. Понимая потенциал этого направления терапии, с конца 1980-х годов Б.В. Афанасьев направил свою деятельность на исследования в области трансплантации, создание условий и широкое внедрение технологии трансплантации костного мозга в отечественную практику. С этой целью в 1987 году Б.В. Афанасьев был направлен на стажировку в Центр Фреда Хатчинсона (Сиэтл, США), где обучался под руководством Эдварда Донналла Томаса – будущего Нобелевского лауреата, основоположника трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. После возвращения Борис Владимирович стал руководителем первого в стране отделения трансплантации костного мозга для пациентов с онкологическими заболеваниями в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава СССР.

Благодаря успешному международному научному сотрудничеству и обмену клиническим опытом, под руководством Бориса Владимировича в 1991 году впервые в СССР была выполнена аллогенная трансплантация костного мозга ребенку, страдавшему резистентным вариантом острого лимфобластного лейкоза, что стало одной из важных вех отечественной гематологии.

В рамках систематической работы по изучению и развитию различных аспектов трансплантации под руководством Бориса Владимировича впервые в России был внедрен метод получения перифе-

рических стволовых клеток крови с последующей трансплантацией, внедрены методы оценки посттрансплантационного химеризма, исследованы молекулярно-биологические предикторы реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Под руководством Б.В. Афанасьева осуществлено широкое внедрение метода высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, что привело к повышению эффективности лечения онкогематологических заболеваний и солидных опухолей у детей и взрослых, включая лимфому Ходжкина, неходжкинские лимфомы, миеломную болезнь, нейробластому, саркому Юинга, опухоли центральной нервной системы. Проводились работы по внедрению протоколов высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с раком молочной железы, яичников и раком легких.

В связи с особенностями российской популяции пациентов, ограничением ввиду низкой рождаемости возможности трансплантации от совместимого по генам HLA-системы сиблинга Б.В. Афанасьев в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 2000 году инициировал программу трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора. В том же году Борис Владимирович возглавил первую в РФ университетскую клинику трансплантации костного мозга в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, в которой были выполнены первые в стране трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора у детей и взрослых с различными злокачественными заболеваниями системы крови, наследственными заболеваниями.

С 2003 года профессор Б.В. Афанасьев возглавлял одну из первых в стране кафедр гематологии, трансфузиологии и трансплантологии факультета последипломного образования ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, обеспечивающую подготовку в России специалистов в области трансплантации костного мозга, онкологии, гематологии.

В 2007 году профессор Б.В. Афанасьев возглавил созданный по его непосредственной инициативе и при участии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Горбачев-Фонда и Национального резервного банка первый и крупнейший на северо-западе страны НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в составе ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Ключевой задачей Института стали разработка и внедрение новых технологий трансплантации костного мозга, клеточной и генной терапии. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в настоящий момент выполняется более 400 трансплантаций в год, он стал крупнейшей в Европе клиникой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Под руководством Б.В. Афанасьева проведено более 4500 трансплантаций, в том числе около 1500 у



Б.В. Афанасьев – почетный доктор ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (10 декабря 2015 г.)

B.V. Afanasyev accepting an honorary doctorate from the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (10 December 2015)

детей и подростков. За особый вклад в развитие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в 2018 году Борис Владимирович первым в Восточной Европе был награжден «Премией за выдающиеся клинические достижения» от имени Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation).

В рамках работы Института по основным научным направлениям под руководством профессора Б.В. Афанасьева были внедрены режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью, позволившие уменьшить раннюю трансплантационную летальность при ряде заболеваний, исследована роль анти-тимоцитарного глобулина, широко внедрены режимы профилактики РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида, благодаря которым удалось значительно улучшить исходы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, внедрен один из наиболее сложных методов – трансплантация от гаплоидентичного донора. Фундаментальные и прикладные исследования роли минимальной остаточной болезни, профилактики осложнений трансплантации и посттрансплантационных рецидивов, в том числе с применением методов клеточной терапии, таргетных препаратов и методов экстракорпорального фотофереза, проводимые под руководством Б.В. Афанасьева, привели к значительному улучшению результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в последние годы.

На протяжении многих лет профессор Б.В. Афанасьев был инициатором работы по лечению хронических миелопролиферативных заболеваний. В сложный период в терапии пациентов с хроническим миелолейкозом им была организована работа по программе получения оригинального препарата – ингибитора тирозинкиназы Гливек (программа GIPAP) и продолжена работа над подготовкой показаний к выполнению аллогенной трансплантации костного

мозга у данной категории пациентов. В последующем это, безусловно, способствовало дальнейшему развитию данного направления лечения и сохранило жизнь многим пациентам с хроническим миелоидным лейкозом. Под его руководством в Университете были созданы референс-центры по диагностике и лечению пациентов с миелодиспластическим синдромом и Rh-негативными хроническими миелопролиферативными заболеваниями.

Приоритетным направлением работы под руководством Б.В. Афанасьева стали разработка и внедрение способов терапии, направленных на преодоление резистентности злокачественных клеток с помощью комбинации таргетных препаратов, включая моноклональные антитела, иммуноконъюгаты, биспецифические антитела, ингибиторы иммунных контрольных точек, и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток как платформы для новых методов иммунотерапии.

Среди выдающихся достижений Б.В. Афанасьева необходимо отметить разработку на основе собственных научных данных наиболее сложных программ по трансплантации от неродственного и гаплоидентичного доноров, выполнение первых в РФ аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора пациентам с острыми лейкозами на фоне ВИЧ-инфекции, что дает основание для излечения от двух заболеваний, инициацию разработки путей перехода от клеточной к генной терапии в онкологии и гематологии. Под руководством Б.В. Афанасьева была выполнена первая в мире трансплантация от здорового совместимого родственного донора, рожденного вследствие фертилизации *in vitro* с предшествующей предимплантационной диагностикой в целях исключения заболевания и с учетом тканевой совместимости, ребенку с синдромом Швахмана–Даймонда.

Б.В. Афанасьев внес основополагающий вклад в развитие Национального регистра неродственных доноров на основе молекулярно-биологических принципов тканевого типирования и был инициатором объединения существующих в других регионах РФ баз данных в единую систему. В настоящее время объединенная база содержит до 90 000 потенциальных доноров, что позволило значительно сократить зависимость российских клиник от зарубежных регистров неродственных доноров и уменьшить затраты на их поиск.

Б.В. Афанасьев выступил инициатором ежегодного международного симпозиума «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия», посвященного памяти Раисы Максимовны Горбачевой.

Борис Владимирович являлся главным редактором журнала «Клеточная терапия и трансплантология» —

первого международного журнала в РФ, посвященного проблемам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и клеточной терапии, заместителем главного редактора журнала «Онкогематология», членом редколлегии журналов «Гематология и трансфузиология», «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии», «Вопросы онкологии», «Российского журнала детской гематологии и онкологии», «Клинико-лабораторный консилиум», «Вестник гематологии», «Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», был членом редакционного совета журнала «Leukemia», экспертного совета Международного центра по изучению трансплантации костного мозга (США).

Профессор Б.В. Афанасьев был главным внештатным гематологом Северо-Западного федерального округа и Санкт-Петербурга, почетным профессором ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, заслуженным врачом РФ (2010), награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2015), нагрудным знаком «За вклад в развитие здравоохранения» Казахстана (2013), медалью им. акад. Г.Ф. Ланга «За значительный вклад в развитие терапии», дипломами Национального общества регенеративной медицины, многочисленными грамотами профессиональных, общественных и благотворительных организаций.

Научная деятельность профессора Б.В. Афанасьева многогранна, освещена более чем в 300 научных публикациях, 6 монографиях, он является автором 1 изобретения, 3 рационализаторских предложений. Под руководством Бориса Владимировича состоялась защита 40 кандидатских и 10 докторских диссертаций.

Профессор Б.В. Афанасьев является основоположником научной школы, объединяющей гематологов, онкологов, педиатров и трансфузиологов. Борис Владимирович был не просто выдающимся ученым, он был мудрым наставником и другом.

Будучи выдающимся ученым, имея возможность выбора места работы, Борис Владимирович всегда оставался преданным ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Ленинграду, Санкт-Петербургу и стране.

Масштаб личности и нашей утраты, конечно, потребует еще долгого осмысления. Невозможно сказать что-то законченное о Борисе Владимировиче, настолько он был многогранен и уникален.

Борис Владимирович был внимательным учителем, не жалеющим времени, зачастую разбирал с сотрудниками ту или иную тему до глубокого вечера. Все эти качества позволили с нуля создать гематологический центр не только общероссийского, но и мирового значения.

Будучи блестящим оратором, Борис Владимирович неоднократно выступал в России и за рубежом

с докладами, посвященными различным аспектам лечения гематологических заболеваний, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, проблеме резистентности, при подготовке которых всегда старался добиться идеального результата.

Он уделял много времени общению со студентами, ординаторами и аспирантами. На кафедре гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Борис Владимирович ввел традицию проводить заседания студенческого научного общества (СНО) еженедельно. Студентов всегда привлекало частое присутствие профессора Б.В. Афанасьева на заседаниях, он превращал разбор любой научной проблемы в увлекательную и захватывающую дискуссию, тем самым прививая подрастающему поколению любовь к науке. Его безграничное обаяние определило судьбу многих СНОвцев, которые в последующем стали сотрудниками НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Вызывает восхищение забота Бориса Владимировича о молодом поколении врачей и ординаторов, его стремление для каждого создать мир творческой атмосферы. Его самоотверженный труд стал примером для многочисленных учеников, работающих во многих регионах РФ, странах Европы и США, которые навсегда сохраняют светлую память о нем и продолжают его дело.

Его неустанной заботой всегда был окружен средний и младший медицинский персонал клиник. Благодаря ему непрерывно разрабатывались программы стажировок и организовывались секции для медицинских сестер на российских и международных симпозиумах.

Борис Владимирович со свойственной ему дальновидностью и стратегическим складом ума стоял у истоков создания педиатрического факультета в Университете.

Широкий кругозор, умение видеть проблемы в перспективе, невероятная способность дружить с коллегами и быть на пике происходящего в мире современной медицины восхищали нас, а его делали интересным для всех: для пациентов, для сотрудников Института, для коллег, которые занимаются смежными дисциплинами. Как он все успевал? Откуда брал силы и энергию? Борис Владимирович был веселым и легким. И нередко затянувшиеся совещания, когда уже, казалось, все устали, заканчивались громким смехом дружного коллектива. Он мог подбодрить в трудную минуту, успокоить, дать хороший совет. И делал это каждый день. Дверь его кабинета не закрывалась, там все время кто-то был: врачи, медицинские сестры, профессора, студенты, пациенты или их родственники, разговоры с которыми вел всегда обстоятельно, деликатно и очень внимательно. Он говорил, что уныние – это грех, что скука может погубить любую работу.

Борис Владимирович много работал, и его трудолюбие, внимание к мелочам, стремление не упрощать ситуацию, все делать «под ключ», ставить, на первый взгляд, непреодолимые цели и идти к ним – все это было примером для окружающих его людей, которым он передавал свое неумное стремление к новому, к познанию, к постоянному движению. С ним было интересно работать и просто находиться рядом, слушать его, не всегда до конца понимая всю глубину и мудрость сказанного. Каждый, кто жил и работал рядом с Борисом Владимировичем, чувствовал его любовь и заботу. По мере взросления и становления постепенно и неизбежно мы все начинали мыслить его категориями, цитировать ставшие крылатыми его глубокие фразы.

Безграничная доброта, любовь к окружающим, желание всем помочь, скромность, простота и нетребовательность к бытовым условиям – вот лишь небольшой перечень его душевных качеств.

Он никогда не любил формализм, всегда руководствовался общечеловеческими ценностями. В последние годы он часто повторял, что человек должен руководствоваться законом, но над законом всегда должна быть справедливость, а над справедливостью – милосердие. Кроме того, он всегда верил в людей, причем во всех, кто его окружал, никогда не выносил скоропалительных суждений и решений.

Так внезапно оборвавшаяся жизнь Бориса Владимировича до последних минут была наполнена людьми, событиями, знаниями, идеями, проблемами и достижениями. Для всех нас, вовлеченных в его команду, это была настоящая школа с высочайшей планкой отношения к людям и к делу. Сколько уроков Бориса Владимировича в профессии и в жизни мы смогли усвоить, а сколько пропустили или не успели? Это нам еще предстоит понять, храня в памяти светлый образ Бориса Владимировича Афанасьева.

Л.С. Зубаровская,

доктор медицинских наук, профессор

И.С. Моисеев,

доктор медицинских наук, доцент

Е.В. Семенова,

доктор медицинских наук, профессор

И.В. Маркова,

заместитель директора по педиатрии

Е.В. Морозова,

кандидат медицинских наук, доцент

С.Н. Бондаренко,

кандидат медицинских наук, доцент

А.Д. Кулагин,

доктор медицинских наук, профессор

НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова

Фото предоставлено НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой



Румянцев Александр Григорьевич,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор,
президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России

Памяти Бориса Владимировича Афанасьева

Борис Владимирович Афанасьев – крупнейший и выдающийся советский и российский врач, ученый, педагог Высшей школы и лидер отечественной биологии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, мой ровесник и друг-единомышленник. Мы до 1987 года, до начала перестройки, жили, трудились и покоряли, что могли, в условиях, продиктованных страной и обществом. Он – в Санкт-Петербурге, а я – в Москве. Мы одновременно поступили в медицинские институты (1965 год), по окончании, в 1971 году, оставлены на работе в факультетских клиниках институтов – Борис на кафедре В.А. Алмазова (1-й Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П. Павлова), я на кафедре Н.С. Кисляк (2-й Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова). Мы оба в студенческие годы выбрали гематологию и, как оказалось, навсегда. В 1977 году мы оба защитили кандидатские, а в 1983 – докторские диссертации.

Мир был тесен, гематологией занимались одержимые терапевты школ А.Н. Крюкова – И.А. Касирского, А.А. Багдасарова – М.С. Дульцина и фундаментальных ученых – А.А. Максимова, А.А. Заварзина, А.Я. Фриденштейна. Борис боготворил А.А. Максимова и в 1970 году начал исследовать биологию клеток-предшественников у больных. Он разработал метод клонирования гемопоэтических стволовых клеток и более чем 45 лет назад (в 1977 году) подвел черту, защитив абсолютно оригинальную кандидатскую диссертацию на эту тему. Вся страна и многие европейские врачи учились у него. Именно благодаря упорству Бориса отечественная, и не только, гематология обогатилась новыми знаниями, дифференциально-диагностическими критериями цитопений, миелодиспластического синдрома и других заболеваний крови. Именно благодаря Борису и его докладу в 1978 году в Париже на XVIII конгрессе Международного общества гематологов мир узнал о клинике В.А. Алмазова.

Для меня открытием была монография «Лейкопении» (1981 год), среди авторов которой был Б.В. Афанасьев. Она до сих пор лежит у меня на столе как образец честной исследовательской работы по кинетике гранулоцитов. В 1985 году вышла монография Бориса «Родоначальные кроветворные клетки человека». С этого момента Борис был в центре моего внимания. Понадобилось еще несколько лет, чтобы мы близко познакомились. Примечательно, что нас познакомил В.А. Алмазов в доме у Е.Б. Владимирской в 1987 году. Кстати, классические труды Е.Б. Владимирской в области биологии гемопоэтических стволовых клеток у детей сделаны с использованием методов колониеобразующей способности крови и костного мозга в норме и патологии.

Я был счастлив, когда выбор Минздрава СССР на поездку в Центр Фреда Хатчинсона (Сиэтл, США) к будущему лауреату Нобелевской премии Э. Томасу для подготовки в области трансплантации гемопоэтических стволовых клеток был сделан в пользу талантливого ленинградского доктора медицинских наук Б.В. Афанасьева. Его напарниками были молодой ассистент кафедры А.И. Воробьева, кандидат медицинских наук В.Г. Савченко, ныне академик РАН, генеральный директор НМИЦ гематологии Минздрава России.

Вернувшись на родину в 1987 году, Борис организовал первое в стране отделение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Он всегда был первым, потому что талант – это прежде всего труд. Труд тяжелый, исходы которого сложно предусмотреть, труд творческий, доставляющий удовлетворение только тому, кто это делает, и ученикам, в силу возможности помогающим тому, кто личным примером заставляет двигаться вперед. Борис был первым, кто в нашей стране трансплантировал ребенка, кто в условиях, когда ничего подобного сделать было нельзя, после распада СССР организовал в Санкт-Петербурге филиал первого в России НКО «Гематологи мира – детям» и вошел в состав его президиума. Это помогло направить лекарства, расходные материалы для больных и организовать беспрецедентную подготовку кадров за рубежом. Именно Б.В. Афанасьев, благодаря этой поддержке, последовательно организовал городскую клинику гематологии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток для взрослых и детей, а затем в 2003 году – оригинальную, не имеющую аналогов в стране кафедру гематологии, трансфузиологии и трансплантологии. В 2007 году в память о Раисе Максимовне Горбачевой, которая в течение 10 лет (1990–2000 годы) была патронессой НКО «Гематологи мира – детям», именно Б.В. Афанасьев открыл Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой.

(НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой) на базе Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, до конца своих дней его возглавлял, создав самую крупную университетскую клинику в Европе и подготовив плеяду выдающихся учеников и исследователей.

Каждый последующий год после открытия НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой Б.В. Афанасьев проводил международный симпозиум «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия» и издавал единственный в нашей стране англоязычный журнал «Клеточная терапия и трансплантация». На симпозиумах и в публикациях были представлены все наиболее известные российские и зарубежные специалисты – гематологи, онкологи и детские гематологи/онкологи. Пока позволяло здоровье, на симпозиуме ежегодно присутствовал М.С. Горбачев и члены его семьи, а также профес-

сора Т. Бюхнер, А.Р. Цандер, Г. Вагемакер и другие лидеры европейской медицины. Человек, неистово создающий праздник для всех, никогда ничем себя не одарил. Удивительно скромный, интеллигентный, бесребренник, любящий коллег и пациентов, работающий в формате 24/7, любимый всеми Борис Владимирович – совесть нашего дела, нашего ремесла и творчества. После его безвременного ухода от нас у меня осталось ощущение пустоты. Он – создатель крупнейшего в мире действующего центра, выполняющего более 400 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток в год. Многочисленные ученики Бориса Владимировича, среди которых 50 кандидатов и докторов наук, понесут знамя Школы Афанасьева в медицинские массы страны, ближнего и дальнего зарубежья. Ничто не заменит любимого, всегда живого для меня Бориса Владимировича Афанасьева.



Алейникова Ольга Витальевна,
член-корр. НАН РБ, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь

Афанасьеву

Такие люди, как Борис Владимирович Афанасьев, появляются крайне редко, ведь они – первооткрыватели! Они способны видеть перспективы той или иной идеи еще до того, как становятся понятны средства ее осуществления. Профессор Афанасьев – первооткрыватель трансплантации костного мозга в нашей стране. Он был счастливым человеком, так как увидел результаты своих идей. Как рано и внезапно он ушел, как все мы осиротели. Его вклад в развитие гематологии и трансплантации костного мозга неоценим.



Самочатова Елена Владимировна,
доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Памяти Бориса Владимировича Афанасьева

Борис Владимирович Афанасьев так много значил для коллег и друзей, человек, который всегда все делал правильно и своевременно, спокойно, надежно и уверенно решал непростые проблемы и очень много знал и умел, что невозможно поверить в трагический конец этого славного пути.

С первого знакомства, кратких встреч и обмена мнениями Борис Владимирович запомнился как истинный петербургский интеллигент, врач, ученый и просто как красивый человек, глубоко преданный делу, которому служил долгие и не всегда простые годы.

Мы виделись редко, но любое профессиональное мероприятие без участия профессора Афанасьева

было неполным. Он умел увидеть и собрать единомышленников, найти нужные слова и расставить правильные акценты, у него получалось учить, не обижая, и лечить с глубоким знанием проблемы, что дается немногим. Он нашел нужное своему времени направление развития любимого дела, которое не сразу стало называться онкогематологией. Это направление оказалось причастным к проблемам клеточной трансплантологии – как взрослой, так и детской. Только перечисление дел, в которых он был зачинателем и главным исполнителем, заставляет остановиться и подумать молодых коллег, чтобы выбрать свой путь и поверить в себя, а многих соратников, не всегда даже близких, получить уверенность в правильности выбранного пути, почувствовать радость и гордость от совместного участия в выполнении непростых задач.

Удивительно, как доктор Афанасьев умел увидеть и начать новое дело, определить стратегию и решать почти невозможные задачи.

Ощущение потери долго будет сохранять горький след, но живет в сердце и гордость за сделанное замечательным и очень нужным для всех человеком, другом и блестящим представителем многогранной деятельности, где Борис Владимирович Афанасьев был первым и вначале почти единственным, и потому невозможно поверить, что его больше нет среди нас.

Но остались его Школа, его Дело, его Имя – удивительного человека, врача, учителя, ученого. Остались такие замечательные светлые, нужные и полные смысла ежегодные Петербургские летние научные конференции – встречи, которые отныне, надеемся, будут носить имя Бориса Владимировича Афанасьева.



Масчан Алексей Александрович,
детский гематолог ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Умер Борис Владимирович Афанасьев

Не стало человека, который в нашем сообществе гематологов воплощал интеллигентность, ум, глубину, образованность, человеческую и профессиональную утонченность.

Его эрудиция и новаторство вкупе с невероятным человеческим обаянием и изысканностью ленинградского интеллигента по праву сделали его эмблемой нашего профессионального мира.

Для своих учителей он был лучшим, берегущим традиции учеником, для сверстников – надежным другом и доброжелательным оппонентом, для молодежи – доступным и добрым кумиром.

Он показал нам, как можно жить светло и честно, как можно независимо от тяжелых обстоятельств мечтать о звездах и воплощать свою мечту – несуетно и красиво.

Жизнь таких людей всегда кажется несправедливо короткой. Мы прощаемся с Борисом Владимировичем, исполненные светлой тоски и огромной благодарности.

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 19.11.2019
Принята к печати 18.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-22-29

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей в России: краткий обзор активности в 2015–2018 гг.

М.А. Масчан¹, Е.В. Скоробогатова², Л.Н. Шелихова¹, Д.Н. Балашов¹, О.Л. Благоданова², И.С. Долгополов³, Н.Н. Субботина³, Л.В. Вахонина⁴, Л.Г. Фечина⁴, Г.Л. Менткевич³, О.В. Паина⁵, А.Г. Геворгян⁵, Т.А. Быкова⁵, Ю.В. Динкина^{6,7}, А.Ю. Субора⁸, Г.О. Бронин⁹, А.Л. Алянский⁵, Г.А. Новичкова¹, А.А. Масчан¹, Л.С. Зубаровская⁵

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²Обособленное структурное подразделение Российской детской клинической больницы ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

⁴ГАОУ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

⁵Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁷ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Контактная информация:

Масчан Михаил Александрович,
д-р мед. наук, заместитель генерального
директора – директор Института
молекулярной и экспериментальной
медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: Michael.Maschan@fccho-moscow.ru

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у детей – специализированная высокотехнологичная область медицины, объединяющая последние достижения детской гематологии, онкологии, иммунологии, трансфузиологии, молекулярной биологии и клеточной терапии. Успех ТГСК во многом связан с уникальным опытом международной и национальной кооперации между трансплантационными центрами. Одним из важнейших компонентов такой кооперации является совместный регулярный анализ трансплантационной активности, направленный на выявление трендов и проблем, требующих теоретического и практического разрешения. Настоящая работа суммирует опыт выполнения ТГСК во всех крупнейших педиатрических центрах России за период 2015–2018 гг.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, Российский регистр неродственных доноров костного мозга, высокотехнологичная медицинская помощь, объединенная база регистров неродственных доноров костного мозга

Масчан М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 22–29.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-22-29

Hematopoietic stem cell transplantation in children in Russia: a brief overview of activity in 2015–2018

M.A. Maschan¹, E.V. Skorobogatova², L.N. Shelikhova¹, D.N. Balashov¹, O.L. Blagodarova², I.S. Dolgoplov³, N.N. Subbotina³, L.V. Vakhonina⁴, L.G. Fechina⁴, G.L. Mentkevich³, O.V. Paina⁵, A.G. Gevorgyan⁵, T.A. Bykova⁵, Yu.V. Dinikina^{6,7}, A.Yu. Subora⁸, G.O. Bronin⁹, A.L. Alyansky⁵, G.A. Novichkova¹, A.A. Maschan¹, L.S. Zubarovskaya⁵

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

⁴Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

⁵R.M. Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg

⁶Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg

⁷Saint-Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg

⁸N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg

⁹Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Moscow

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children is a high-tech field of medicine that combines the latest achievements of pediatric hematology, oncology, immunology, transfusiology, molecular biology and cell therapy. The success of HSCT is largely owing to the unique experience of international and national cooperation between transplant centers. A regular joint analysis of transplantation activity, focused on identifying trends and problems that require theoretical and practical solutions, is one of the most important components of such cooperation. The present work summarizes the experience of HSCT in all major pediatric centers in Russia for the period 2015–2018.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, Russian registry of unrelated bone marrow donors, high-tech medical care, joint database of unrelated bone marrow donor registries

Maschan M.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 22–29.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-22-29

Correspondence:

Michael A. Maschan, Dr. of Sci. (Med.),
Deputy Director General – Director of the
Institute of Molecular and Experimental
Medicine, Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology, Immunology Ministry of
Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia, 117997, Moscow, Samory
Mashela st., 1
E-mail: Michael.Maschan@fccho-moscow.ru

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – медицинская терапевтическая технология, широко используемая в лечении злокачественных болезней крови, солидных опухолей и тяжелых незлокачественных болезней крови и иммунной системы у детей. Основные принципы технологии ТГСК были разработаны более 50 лет назад, в 50–60-е годы XX века. В общем виде они сохранены до сих пор, но получили естественное развитие параллельно с внедрением новых препаратов, совершенствованием способов сопроводительной терапии и трансфузиологии. ТГСК представляет собой комбинацию интенсивного химиотерапевтического и/или лучевого воздействия на гемопоэтическую и иммунную ткани пациента с трансфузией трансплантата гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), представленного взвесью клеток костного мозга или периферической крови, обогащенной гемопоэтическими предшественниками с помощью стимуляторов ростовых факторов гемопоэза. Целью трансплантации является эрадикация патологического лимфо- и гемопоэза, замещение патологического кроветворения функционально здоровой гемопоэтической тканью и восстановление нормальной продукции форменных элементов крови и клеток иммунной системы. Исторически роль трансплантата эволюционировала от инерционного «замещения» функции костного мозга до понимания важности активного иммунологического компонента трансплантации, который в настоящее время рассматривается как ведущий терапевтический принцип, по крайней мере, при злокачественных показаниях к ТГСК. ТГСК сегодня – одна из наиболее высокотехнологичных областей медицины, успех которой лежит на стыке гематологии, иммунологии, онкологии, лучевой терапии, молекулярной диагностики, трансфузиологии, инфекционных болезней, интенсивной терапии и других областей внутренней медицины и лабораторной диагностики. Вероятно, сегодня будет справедливо рассматривать ТГСК как семейство методов клеточной терапии, спектр которых простирается от аутологичной трансплантации как метода интенсификации химиотерапии при солидных опухолях до клеточной заместительной терапии при врожденных дефектах иммунитета и до адоптивной иммунотерапии гемобластозов. Современные показания к ТГСК у детей на основе рекомендаций Европейской ассоциации по трансплантации костного мозга (European group for blood and marrow transplantation, EBMT) представлены в *таблице* [1].

В России первый опыт ТГСК у детей относится к началу 1990-х годов, когда в Санкт-Петербурге под руководством профессора Б.В. Афанасьева в декабре 1991 г. была выполнена первая ТГСК от аллогенного донора у ребенка, а затем и в Москве в Российском онкологическом научном центре (ныне НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) и Российской детской клинической

больнице/НИИ детской гематологии Минздрава России были организованы первые педиатрические отделения трансплантации костного мозга. Реализация первых трансплантаций в России была связана с существенными организационными трудностями, ограничениями нормативной базы, дефицитом базовых лекарственных препаратов и компонентов крови. Несмотря на эти ограничения, а, возможно, и благодаря им, были созданы сплоченные коллективы отделений ТГСК. И уже в конце десятилетия в ведущих центрах были выполнены первые неродственные и гаплоидентичные трансплантации, а также пересадки пуповинной крови. В начале 2000-х годов российские педиатрические центры получили полномасштабный доступ к международным регистрам неродственных доноров костного мозга и при поддержке благотворительных фондов были развернуты программы трансплантаций от неродственных доноров. Возможность выполнения трансплантаций от неродственных доноров позволила существенно нарастить количество выполняемых процедур, снизив зависимость от наличия в семье пациента гистосовместимого сиблинга. В начале 2010-х годов в российских центрах были внедрены технологии, сделавшие возможным широкое применение ТГСК от родственных частично совместимых (гаплоидентичных) доноров: селективная деплеция Т-лимфоцитов или использование неманипулированного трансплантата с профилактикой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) высокими дозами посттрансплантационного циклофосфида. Возможность выполнения гаплоидентичных трансплантаций позволила предложить процедуру практически каждому нуждающемуся пациенту, включая больных с редкими HLA-генотипами и срочными показаниями к ТГСК. Со временем результативность выполнения гаплоидентичных трансплантаций практически сравнялась с ТГСК от совместимых неродственных доноров, что позволило кардинально изменить подход к отбору пациентов на ТГСК: ключевыми факторами стали собственно показания к трансплантации и соматический статус реципиента, тогда как в предыдущую эпоху решение о ТГСК было привязано к технической возможности своевременной идентификации неродственного донора. В конце 2010-х годов благодаря усилиям Б.В. Афанасьева стал активно развиваться Российский регистр неродственных доноров костного мозга, эффективность работы которого в настоящее время не вызывает сомнения. Это существенно увеличило доступность пересадки для пациентов Российской Федерации (РФ) (*рисунки 1 и 2*; данные НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой).

Практика ТГСК являет собой не только пример кооперации между всеми медицинскими специальностями внутри центров ТГСК, но и замечательный пример международного сотрудничества трансплантационных центров всего мира. Сложность технологии и орфанный

Таблица

Показания для ТГСК у детей (< 18 лет)

Table

Indications for HSCT in children (< 18 years)

Заболевание Disease	Течение заболевания Disease status	Аллогенная ТГСК Allogeneic HSCT			Аутологичная ТГСК Autologous HSCT
		родственный донор related donor	неродственный донор unrelated donor	альтернативный донор alternative donor	
Острые лейкозы Acute leukemias					
ОМЛ AML	ПР1 (низкий риск) CR1 (low risk)	GNR (II)	GNR (II)	GNR (III)	GNR (II)
	ПР1 (высокий и очень высокий риск) CR1 (high and very high risk)	S (II)	S (II)	CO (II)	GNR (II)
	ПР2 CR2	S (II)	S (II)	S (III)	GNR (II)
	> ПР2 > CR2	S (II)	CO (II)	CO (II)	GNR (II)
ОЛЛ ALL	ПР1 (низкий риск) CR1 (low risk)	GNR (II)	GNR (II)	GNR (III)	GNR (II)
	ПР1 (высокий риск) CR1 (high risk)	S (II)	S (II)	CO (II)	GNR (II)
	ПР2 CR2	S (II)	S (II)	CO (II)	GNR (II)
	> ПР2 > CR2	S (II)	S (II)	CO (II)	GNR (II)
ХМЛ и МДС CML and MDS					
ХМЛ CML	ХФ1, нет ответа на ИТК 2–3-й линии CP1, no response to 2nd–3rd line TKI	S (II)	S (II)	CO (II)	GNR (III)
	ФА, БК, ХФ > 1 AP, BC, CP > 1	S (II)	S (II)	CO (II)	GNR (II)
МДС MDS	ПР1 (низкий риск) CR1 (low risk)	S (II)	S (II)	CO (III)	GNR (III)
Лимфомы Lymphomas					
НХЛ NHL	ПР1 (низкий риск) CR1 (low risk)	GNR (II)	GNR (II)	GNR (II)	GNR (II)
	ПР1 (высокий риск) CR1 (high risk)	CO (II)	CO (II)	CO (II)	CO (II)
	ПР2 CR2	S (II)	S (II)	CO (II)	CO (II)
ЛХ HL	ПР1 CR1	GNR (II)	GNR (II)	GNR (II)	GNR (II)
	Рецидив 1, ПР2 Relapse 1, CR2	CO (II)	CO (III)	CO (III)	S (II)
Незлокачественные заболевания Non-malignant diseases					
ПИД PID	ТКИН SCID	S (II)	S (II)	S (II)	NA
	Другие ПИД Other PID	S (II)	S (II)	CO (II)	NA
МПС MPS	I тип (синдром Гурлер) Type I (Hurler syndrome)	S (II)	S (II)	CO (II)	NA
	I тип (синдром Гурлер–Шейе; тяжелый) Type I (Hurler–Scheie syndrome; severe)	GNR (III)	GNR (III)	GNR (III)	NA
	IV тип (синдром Марото–Лами) Type VI (Maroteaux–Lamy syndrome)	CO (II)	CO (II)	CO (II)	NA
ГП HP	Талассемия, СКА Thalassemia, SCA	S (II)	CO (II)	CO (II)	NA
Остеопороз Osteoporosis		S (II)	S (II)	S (II)	NA
АА	Тяжелая приобретенная АА Severe acquired AA	S (II)	S (II)	CO (II)	NA
	Врожденные аплазии кроветворения Congenital aplasias of hematopoiesis	S (II)	S (II)	CO (II)	NA
Солидные опухоли Solid tumors					
Герминогенная опухоль Germ cell tumor	Резистентность/рецидив Resistance/relapse	CO (II)	CO (II)	CO (II)	CO (II)

Саркома Юинга Ewing's sarcoma	Высокий риск или рецидив High risk or relapse	D (II)	D (II)	D (III)	S (II)
Мякотканые саркомы Soft-tissue sarcomas	Высокий риск или рецидив High risk or relapse	D (II)	D (II)	D (III)	CO (II)
Нейробластома Neuroblastoma	Высокий риск High risk	CO (II)	CO (II)	D (III)	S (II)
	> PR1 > CR1	CO (II)	D (III)	D (III)	CO (II)
Остеогенная саркома Osteogenic sarcoma	Высокий риск High risk	GNR (III)	GNR (III)	GNR (III)	CO (II)
Опухоль Вильмса Wilms' tumor	> PR1 > CR1	GNR (III)	GNR (III)	GNR (III)	CO (II)
Опухоли ЦНС CNS tumors		GNR (III)	GNR (III)	GNR (III)	CO (II)

Примечание. PR – полная ремиссия; ИТК – ингибиторы тирозинкиназы; ХФ – хроническая фаза; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; ФА – фаза акселерации; БК – бластный криз; ПИД – первичный иммунодефицит; МПС – мукополисахаридоз; ТКН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность; ГП – гемоглобинопатия; АА – апластическая анемия; СКА – серповидноклеточная анемия; ЦНС – центральная нервная система. Уровень рекомендации: S – «золотой стандарт» терапии (зеленый); CO – возможный вариант терапии (желтый); D – экспериментальная терапия (оранжевый); GNR – не рекомендовано (красный). Уровень доказательности: I – по крайней мере 1 рандомизированное исследование; II – по крайней мере 1 исследование без рандомизации; III – мнение экспертов, описательные исследования, заключения экспертных комитетов. Notes. CR – complete remission; TKI – tyrosine kinase inhibitors; CP – chronic phase; CML – chronic myeloid leukemia; MDS – myelodysplastic syndrome; AP – acceleration phase; BC – blast crisis; PID – primary immunodeficiency; MPS – mucopolysaccharidosis; SCID – severe combined immunodeficiency; HP – hemoglobinopathy; AA – aplastic anemia; SCA – sickle cell anemia; CNS – central nervous system. Grade of recommendation: S – “gold standard” of therapy (green); CO – possible therapy option (yellow); D – experimental therapy (orange); GNR – not recommended (red). Level of evidence: I – at least 1 randomized trial; II – at least 1 non-randomized trial; III – expert opinion, descriptive studies, expert committee conclusions.

характер большинства современных показаний к ТГСК у детей сделали насущной необходимостью непрерывный анализ подходов к выполнению и результативности трансплантации, включая анализ отдаленных эффектов терапии. С этой целью в мире были созданы две крупные международные организации, координирующие исследования в области ТГСК: EBMT и CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research, Международный центр трансплантации костного мозга). Регулярно публикуемые обзоры дают представление о масштабе работ в области ТГСК в мире [2–6]. На национальном уровне в странах с высоким развитием технологии ТГСК также предпринимаются попытки по сбору как общих, так и специальных данных, касающихся ТГСК. Как правило, минимальный объем таких данных включает количество трансплантаций, показания, типы доноров и источник ГСК, режимы кондиционирования и профилактики РТПХ. Отдельной важнейшей задачей является анализ ключевых исходов ТГСК, таких как приживление трансплантата, частота развития РТПХ, частота рецидивов и смерти от осложнений процедуры, долгосрочная выживаемость. Регулярный сбор и повторяющийся анализ таких данных позволяют отслеживать основные тенденции, принимать стратегические решения и изучать влияние изменения технологических подходов на непосредственные и отдаленные исходы ТГСК. В целом существование и развитие ТГСК как технологии было бы невозможным без объединенного анализа опыта разных клиник.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Авторами настоящей работы в инициативном порядке ежегодно с 2015 по 2018 г. осуществлялся

структурированный сбор ключевых данных об активности педиатрических центров после трансплантации в РФ. Опросник включал данные об общем количестве выполненных процедур за календарный год, распределении процедур по типу донора, источнику ГСК, показаниям к выполнению ТГСК, принадлежности неродственных доноров к российским или зарубежным регистрам, ряд других характеристик. В исследование вошли данные 8 трансплантационных центров: НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Москва), НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург), Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва), НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург), НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург), ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (Москва) и ГАУЗ СО ОДКБ (Екатеринбург). В настоящей работе представлены результаты базового анализа основных характеристик ТГСК, выполнявшихся на территории РФ в 2015–2018 гг. пациентам детского возраста (от 0 до 18 лет). Авторы полагают, что в данное исследование включено подавляющее большинство процедур ТГСК, выполненных детям в РФ, так как количество трансплантаций, выполняемых за периметром перечисленных выше 8 центров, не превышает единичных процедур.

Собранные данные анализировались методами описательной статистики в программе Excel, Microsoft.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

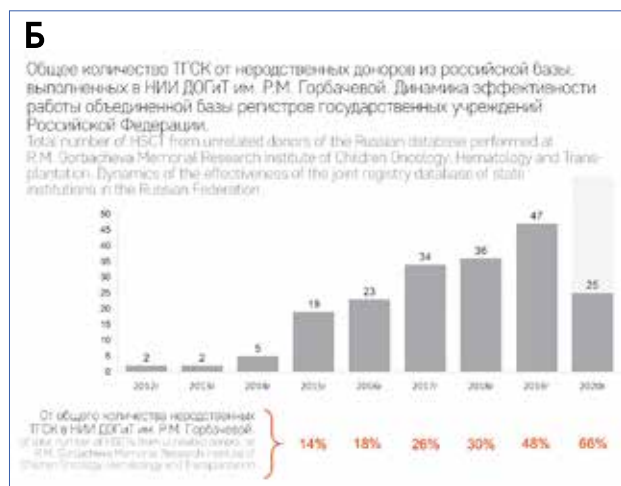
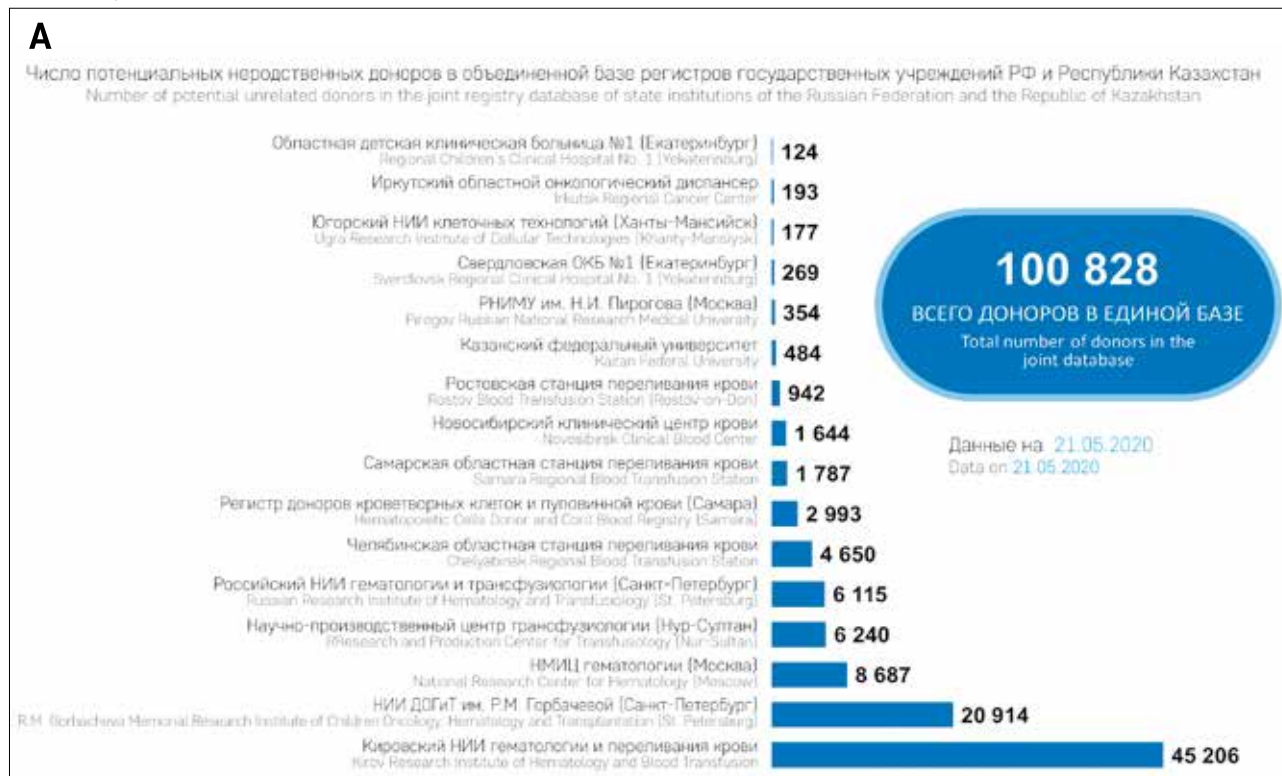
Всего за период с 2015 по 2018 г. в 8 центрах выполнено 2132 процедуры ТГСК. Отмечается постепенный рост количества выполняемых трансплантаций как за счет появления новых педиатрических

Рисунок 1

А – число потенциальных неродственных доноров в объединенной базе регистров государственных учреждений РФ и Республики Казахстан; Б – общее количество ТГСК от неродственных доноров из российской базы, выполненных в НИИ ДОГ и Т им. Р.М. Горбачевой

Figure 1

А – Number of potential unrelated donors in the joint registry database of state institutions of the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan; Б – Total number of HSCT from unrelated donors of the Russian database performed at R.M. Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation.



программ ТГСК, так и за счет наращивания трансплантационной активности в крупных федеральных центрах (рисунки 2А). Суммарный прирост количества ТГСК с 2015 по 2018 г. составил 28%, 28% для аутологичных и 28% для аллогенных трансплантаций. В 2018 г. было выполнено 605 процедур ТГСК, 32% составили аутологичные и 68% – аллогенные трансплантации (рисунки 2Б). Более 90% всех педиатрических трансплантаций в РФ в 2015–2018 гг. было выполнено в федеральных медицинских центрах, а более 90% аллогенных ТГСК – в 3 крупнейших центрах: НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ ДОГ и Т им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ им.

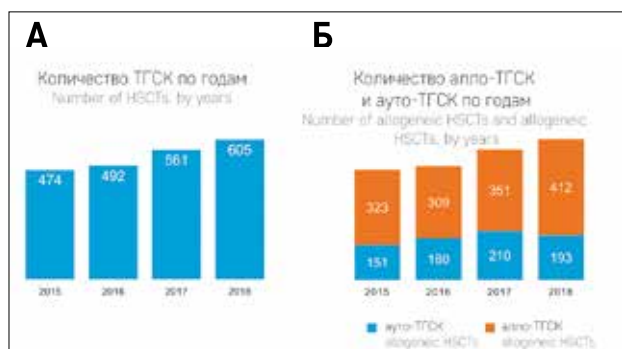
И.П. Павлова и Российской детской клинической больнице РНИМУ им. Н.И. Пирогова. В целом все центры демонстрировали устойчивый рост или стабильно высокую трансплантационную активность (рисунки 3А). Показания к ТГСК были представлены незлокачественными болезнями крови и иммунной системы в 22–24% случаев, 76–78% составили злокачественные заболевания без существенной динамики за 3 года (рисунки 3Б). Распределение основных показаний представлено на рисунке 4. Ключевые показания к аллогенной ТГСК в педиатрии представлены острыми лейкозами (35% всех ТГСК и 52% аллогенных ТГСК в 2018 г.), солидными опухолями (28% всех ТГСК и 87% аутологичных ТГСК) и первичными иммунодефицитами (12% всех ТГСК и 17% аллогенных ТГСК). Пациенты с нейробластомой группы высокого риска составили 45% от всех трансплантированных солидных опухолей. На рисунке 5 представлено распределение показаний к ТГСК в 2018 г. в различных трансплантационных центрах. Очевидно, что злокачественные заболевания в качестве показаний к ТГСК привычны всем участникам исследования, в то время как трансплантации при незлокачественных заболеваниях сконцентрированы в большей степени в центрах, исторически делавших акцент на развитие аллогенной ТГСК.

Рисунок 2

А – количество ТГСК по годам; Б – количество аллогенных и аутологичных ТГСК по годам

Figure 2

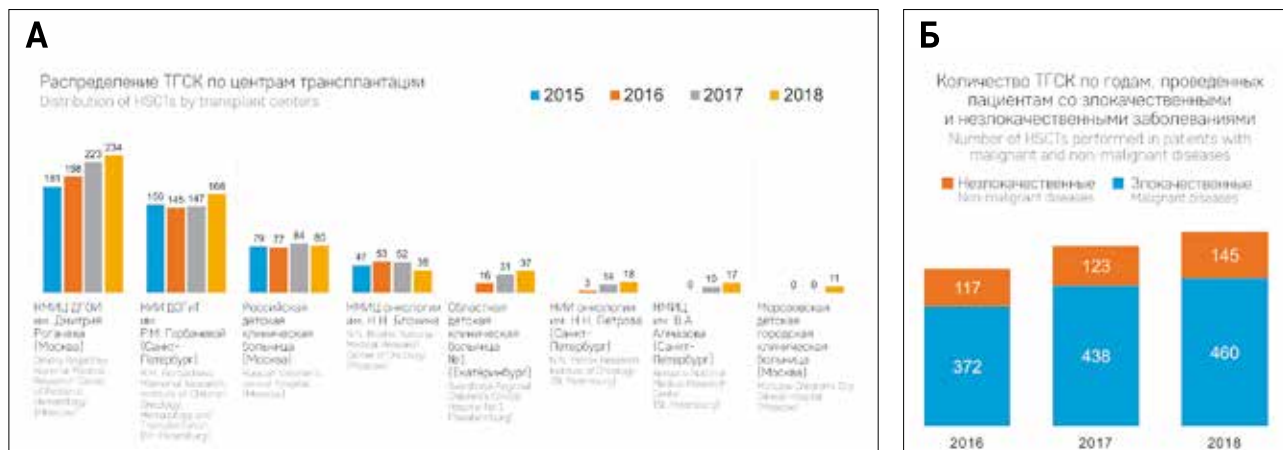
А – number of HSCTs, by years; Б – number of allogeneic HSCTs and autologous HSCTs, by years

**Рисунок 3**

А – распределение ТГСК по центрам трансплантации; Б – количество ТГСК, проведенных пациентам со злокачественными и незлокачественными заболеваниями

Figure 3

А – distribution of HSCTs by transplant centers; Б – number of HSCTs performed in patients with malignant and non-malignant diseases

**Рисунок 4**

Количество выполненных ТГСК по годам в зависимости от заболевания

Солитные опухоли: медуллобластома, герминогенно-клеточные опухоли, саркома Юинга, мягкотканые саркомы и др.; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ЮММЛ – ювенильный миеломоноцитарный лейкоз; ВАА – врожденная (конституциональная) апластическая анемия.

Figure 4

Number of HSCTs performed, by years, depending on the disease

Solid tumors: medulloblastoma, germ cell tumors, Ewing's sarcoma, soft-tissue sarcomas, etc.; AML – acute myeloid leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia; JMML – juvenile myelomonocytic leukemia; CAA – congenital (constitutional) aplastic anemia

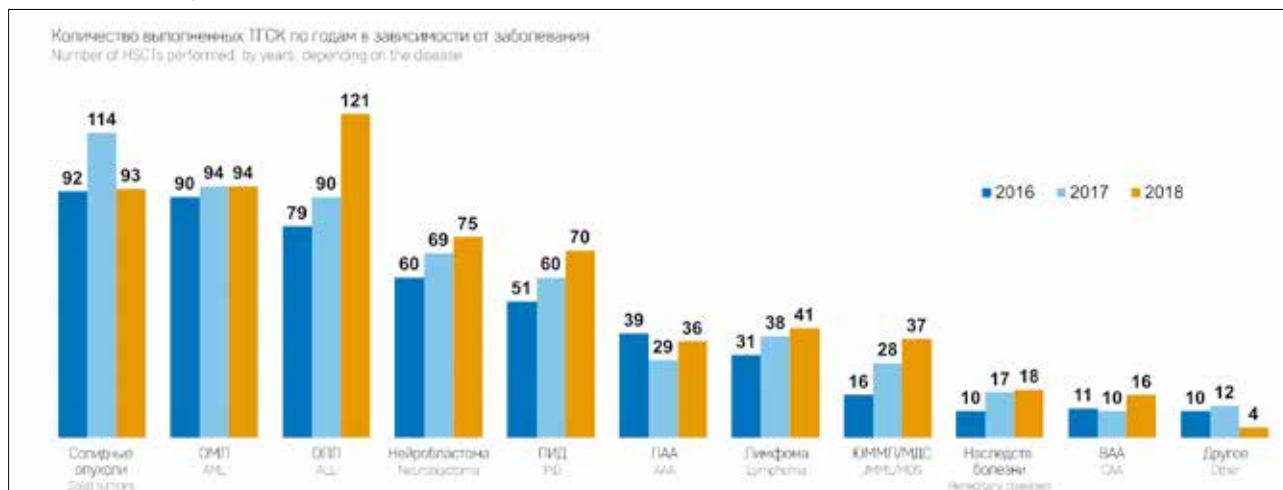


Рисунок 5

Количество выполненных ТГСК по центрам трансплантации в зависимости от заболевания (показания к ТГСК)

Figure 5

Number of HSCTs performed, by transplant centers, depending on the disease (indications for HSCT)

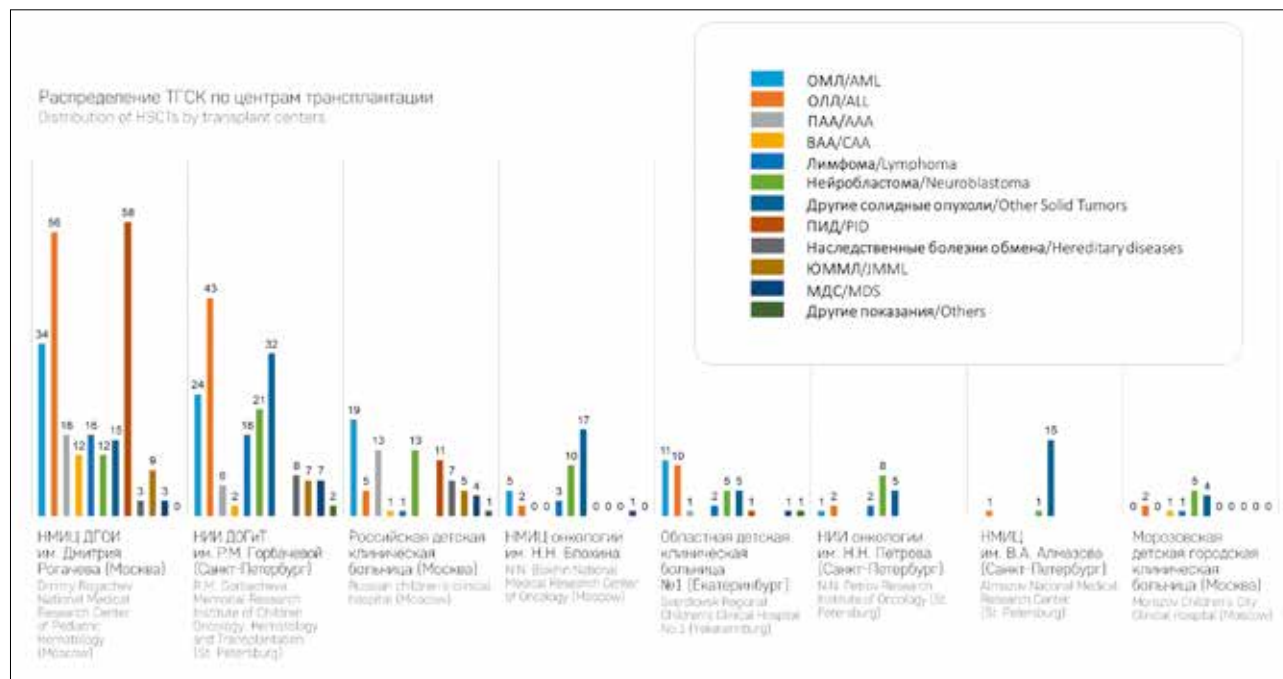


Рисунок 6

А – количество родственных, неродственных и гаплоидентичных ТГСК по годам; Б – использование регистров неродственных доноров

Figure 6

А – Number of related, unrelated and haploidentical HSCTs, by years; Б – Use of registries of unrelated donors



качестве источника ГСК в РФ практически не используется (рисунок 7А). Одной из важных характеристик трансплантационной программы является необходимость выполнения повторных ТГСК в связи с рецидивом заболевания и/или гипосфункцией трансплантата. В настоящем исследовании доля повторных ТГСК в 2017 и 2018 гг. составила 12% по всем центрам (рисунок 7Б).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ВЫВОДЫ

Область ТГСК у детей в России за 30 лет прошла огромный путь от первых трансплантаций до массо-

Рисунок 7

Количество алло-ТГСК: А – в зависимости от источника стволовых клеток; Б – первые и повторные ТГСК

Figure 7

Number of allo-HSCT: А – depending on the source of stem cells; Б – first and second HSCT



вого выполнения технологий ТГСК любой сложности. Развитие технологий ТГСК от неродственных доноров и технологии гаплоидентичной трансплантации коренным образом изменило доступность метода для пациентов с широким спектром злокачественных опухолей и тяжелых незлокачественных болезней крови и иммунной системы. Вместе с тем необходимо отметить, что даже существенный прирост количества ТГСК в 2015–2018 гг. не позволил полностью ликвидировать дефицит данного вида высокотехнологичной медицинской помощи и обеспечить всех нуждающихся пациентов детского возраста в РФ. По разным оценкам, суммарная годовая потреб-

ность в ТГСК всех видов может составлять от 850 до 1200 процедур для пациентов от 0 до 18 лет. Экстраполяция данных США и Европейского союза (исходя из 60 ТГСК у детей на 10 млн населения) дает цифру около 880 процедур. Исходя из этого расчета, дефицит может составлять около 30% – порядка 280 ТГСК в год. Обеспечение такого количества дополнительных ТГСК требует ввода на полную мощность 35 трансплантационных коек либо интенсификации работы уже существующего коечного фонда.

Показания к ТГСК в РФ полностью соответствуют аналогичным данным EBMT и CIBMTR. Обращает на себя внимание относительно более низкая доля показаний при незлокачественных заболеваниях, таких как первичные иммунодефициты и наследственные болезни крови в российской когорте. Это может быть обусловлено как особенностями диагностики, так и этническими различиями в распространенности ряда показаний, в частности наследственных гемоглобинопатий. Безусловно, обращает на себя внимание высокая доля ТГСК от гаплоидентичных родственных доноров. За 20 лет технология гаплоидентичной ТГСК эволюционировала из метода «последней надежды», сопряженного с высочайшими рисками для пациента, в стандартный подход, успешно эксплуатируемый во всех клиниках РФ. Именно с распространением технологии гаплоидентичной ТГСК мы связываем быстрый рост количества процедур в 2015–2018 гг.

Данный анализ ограничен отсутствием информации об исходах выполненных ТГСК. Как указывалось выше, анализ исходов – ключ к улучшению результатов технологии в будущем. Совместный анализ исходов ТГСК требует создания информационной инфраструктуры, которая позволила бы корректно собирать и объективно анализировать результаты

ТГСК при различных показаниях и технологиях выполнения процедуры. Оптимальным путем развития данной высокоспециализированной области детской гематологии, онкологии и иммунологии является проведение академических клинических исследований, в рамках которых пациенты могли бы получать доступ к новейшим технологиям, лекарственным препаратам и методам диагностики регулярным образом, а врачи-исследователи – систематически анализировать непосредственные и отдаленные исходы лечения и на основе такого анализа предлагать новые подходы к терапии. Нормативное и финансовое обеспечение академических клинических исследований в области детской гематологии, онкологии и иммунологии остается неразрешенной проблемой, тормозящей развитие науки и практики в области ТГСК у детей и в целом клинической медицины в России.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Maschan M.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
Skorobogatova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>
Shelikhova L.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-5630>
Balashov D.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2689-0569>
Blagonravova O.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1587-3256>
Dolgoplov I.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9777-1220>
Paina O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>
Gevorgyan A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>
Bykova T.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4456-2369>
Dinikina Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>
Subora A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2196-9270>
Alyansky A.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5402-3115>
Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
Zubarovskaya L.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Литература

1. Duarte R.F., Labopin M., Bader P., Basak G.W., Bonini C., Chabannon C., et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54 (10): 1525–52. DOI: 10.1038/s41409-019-0516-2
2. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., Basak G.W., Bonini C., Duarte R., et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53 (9): 1139–48. DOI: 10.1038/s41409-018-0153-1
3. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., Bonini C., Cesaro S., Dreger P., et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (6): 786–92. DOI: 10.1038/bmt.2016.20
4. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., Bonini C., Duarte R.F., Dufour C., et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52 (6): 811–7. DOI: 10.1038/bmt.2017.34
5. Passweg J.R., Baldomero H., Basak G.W., Chabannon C., Corbacioglu S., Duarte R., et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for non-malignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54 (10): 1575–85. DOI: 10.1038/s41409-019-0465-9
6. Passweg J.R., Baldomero H., Chabannon C., Chabannon C., Corbacioglu S., Duarte R., et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant*. 2020 DOI: 10.1038/s41409-020-0826-4

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 12.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-30-37

Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от совместимого неродственного и родственного гаплоидентичного донора у детей с младенческим лейкозом высокой группы риска в первой и второй ремиссии

О.В. Паина, Ж.З. Рахманова, П.В. Кожокар, А.С. Фролова, Л.А. Цветкова, С.В. Разумова, К.А. Екушов, И.В. Маркова, Т.Л. Гиндина, А.Л. Алянский, И.М. Бархатов, Е.В. Семенова, Л.С. Зубаровская, **Б.В. Афанасьев**

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Контактная информация:

Паина Олеся Владимировна,
канд. мед. наук, врач-гематолог,
заведующая отделением трансплантации
костного мозга для детей №1 НИИ ДГОИ
им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.
Адрес: 197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6–8
E-mail: paina@mail.ru

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) у детей в возрасте от 0 до 2 лет и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у пациентов до 1 года (младенческий) часто характеризуют плохой прогноз. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) остается одним из методов лечения острых лейкозов высокого риска, но сопряжена с множеством осложнений, характер которых зачастую зависит от выбора аллогенного донора и способов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Цель исследования: оценить общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость, трансплантационную летальность, выживаемость без РТПХ и рецидива у детей с младенческим лейкозом после алло-ТГСК от неродственного и гаплоидентичного донора в 1-й и 2-й ремиссиях. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В исследование были включены 34 пациента с острым лейкозом: 23 (68%) человека с ОМЛ и 11 (32%) – с ОЛЛ в 1-й и 2-й ремиссиях, которым в 2004–2018 гг. была проведена алло-ТГСК от неродственного или гаплоидентичного донора. Медиана возраста на момент алло-ТГСК составила 22 мес (6 мес – 5 лет). Алло-ТГСК от неродственного донора выполнена 19 (56%) пациентам (1-я группа), от гаплоидентичного донора – 15 (44%) больным (2-я группа). Миелоаблативный режим кондиционирования получили 29 (85%) реципиентов, режим со сниженной интенсивностью доз (РИК) – 5 (15%). Профилактику РТПХ на основе посттрансплантационного циклофосфида (ПТЦф) применяли у 10 (53%) пациентов в 1-й группе и у 14 (93%) реципиентов во 2-й группе ($p = 0,043$). Приживление достигнуто у 18 (95%) человек из 1-й группы и 12 (80%) пациентов из 2-й группы ($p = 0,28$). При медиане наблюдения 5 лет ОВ составила 79% в 1-й группе и 73% во 2-й ($p = 0,68$). БРВ составила 79% в 1-й группе и 67% во 2-й ($p = 0,41$). Выживаемость без РТПХ и рецидива составила 39% после алло-ТГСК от неродственного донора и 47% в группе гаплоидентичной трансплантации ($p = 0,5$). Трансплантационная летальность зафиксирована в 2 (11%) случаях в группе больных после алло-ТГСК от неродственного донора (сепсис, веноокклюзионная болезнь печени) и не отмечена ни у одного пациента из группы гаплоидентичной трансплантации ($p = 0,2$). Применение алло-ТГСК в группе больных с младенческим лейкозом увеличивает ОВ. Гаплоидентичная трансплантация с ПТЦф в 1-й и 2-й ремиссиях – хорошая альтернатива алло-ТГСК от неродственного донора для детей с младенческим лейкозом.

Ключевые слова: младенческий лейкоз, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Паина О.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 30–37.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-30-37

The results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a matched unrelated and haploidentical donors in children with high-risk infant leukemia in first and second remissions

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 12.05.2020

Accepted 18.05.2020

O.V. Paina, Z.Z. Rakhmanova, P.V. Kozhokar, A.S. Frolova, L.A. Tsvetkova, S.V. Razumova, K.A. Ekushov, I.V. Markova, T.L. Gindina, A.L. Alyansky, I.M. Barkhatov, E.V. Semenova, L.S. Zubarovskaya, **B.V. Afanasyev**

R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation, I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg

Acute myeloid leukemia (AML) in children aged 0–2 years and acute lymphoid leukemia (ALL) up to 1 year (i.e., infants) frequently characterize high risk and poor prognosis. Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a main curative but toxic option for these patients, and choice of allogeneic donor may be one of the important factor for long-term survival. Aim. To evaluate overall survival (OS), relapse free survival (RFS), transplant related mortality (TRM), "graft versus host" disease free/relapse free survival (GRFS) in infant with acute leukemia underwent allo-HSCT from MUD vs haplodonor at 1st or 2nd remission. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 34 children with infant acute leukemia: 23 pts with AML (68%) and 11 – with ALL (32%) – underwent allo-HSCT from MUD vs haplo at 1st or 2nd remission between 2004–2018 were analyzed. Median age at allo-HSCT – 22 months (6 months – 5 y.o.). HSCT was performed from MUD in 19 (56%) pts (group 1), haplo – 15 (44%) pts (group 2). Myeloablative conditioning received 29 (85%) pts. Reduced intensity conditioning received 5 (15%) pts. Posttransplant cyclophosphamide (PtCy) was used in 10 (53%) pts in the group 1 and 14 (93%) pts. in the group 2 ($p = 0.043$). Engraftment was identified in 18 pts (95%) of group 1 and 12 pts (80%) of group 2 ($p = 0.28$). At the median follow up 3.5 years OS is 79% in the group 1 and 73% in the group 2 ($p = 0.68$). RFS is 79% in the group 1 and 67% in the group 2 ($p = 0.41$). GRFS is 39% in the group 1 and 47% in the group 2 ($p = 0.5$). TRM occurred in 2 pts (11%) of group 1 (due to infectious and toxicity) and no one of the group 2 ($p = 0.2$). Haplo-HSCT with PtCy is a good alternative to MUD with high efficacy and acceptable toxicity in children with infant acute leukemia at 1st or 2nd remission.

Key words: infant leukemia, allogeneic hemopoietic stem cell transplantation

Paina O.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 30–37.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-30-37

Correspondence:

Olesya V. Paina, Cand. of Sci. (Med.),
Hematologist, Head of the 1st Pediatric
Transplant Department at
R.M. Gorbacheva Memorial Research
Institute of Children Oncology,
Haematology and Transplantation,
I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State
Medical University, Ministry of Healthcare
of Russian Federation.
Address: Russia, 197022, Saint
Petersburg, Lva Tolstogo st., 6–8
E-mail: paina@mail.ru

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у детей в возрасте от 0 до 2 лет и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у пациентов до 1 года (младенческий) зачастую характеризуются высоким риском рецидива и, следовательно, плохим прогнозом. Среди факторов, определяющих высокий риск при младенческом лейкозе, выделяют наличие перестройки гена *KMT2A*, возраст в момент постановки диагноза менее 6 месяцев (или 3 месяцев), уровень лейкоцитов более $300,0 \times 10^9/\text{л}$, а также первичное вовлечение центральной нервной системы, в ряде исследований ответ на префазу глюкокортикоидными, определяемый как > 1000 бластных клеток в 1 мкл периферической крови, и персистенция минимальной остаточной болезни (МОБ).

Перестройка гена *KMT2A* встречается в 80% и 50% случаев при ОЛЛ и ОМЛ у младенцев соответственно. При этом в 93% случаев при ОЛЛ наличие гена *KMT2Ar* (ранее *MLLr*) ассоциировано с присутствием генов-партнеров – *AFF1(AF4)* (49%), *MLLT1(ENL)* (22%), *MLLT3(AF9)* (17%), *MLLT10(AF10)* (5%), в 66% случаев при ОМЛ – *MLLT3* (22%), *MLLT10* (27%), *ELL* (17%).

Достижение ремиссии после индукционных блоков при младенческом лейкозе возможно у ~80–90% больных, однако вероятность рецидива составляет 50–60%, наиболее часто это костномозговой рецидив [6]. Ранее установлено, что 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) у детей с младенческим ОЛЛ колеблется от 20 до 40% при наличии гена *KMT2A-r* по сравнению с 60% или выше для пациентов при обнаружении дикого типа гена *KMT2A* [1–3]. Тем не менее не доказано, насколько интен-

сификация химиотерапии (ХТ) снижает риск рецидива, но, безусловно, приводит к увеличению смертности и инфекционным осложнениям, ассоциированным с проводимой терапией [2]. Последние исследования показали лишь незначительное улучшение 4-летней бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости при ОЛЛ на уровне 40–50% и 50–55% соответственно [1, 4, 5].

У младенцев с ОМЛ и *KMT2A-r* по результатам проведенных исследований не отмечается столь существенной разницы в результатах лечения [7–9]. Возможно, это объясняется менее прямолинейной взаимосвязью между *KMT2A-r* и исходом при ОМЛ по сравнению с ОЛЛ. Например, сообщалось, что частое слияние *KMT2A-r* при ОМЛ у детей (*KMT2A-r-MLLT3*) связано с промежуточным или хорошим прогнозом [7, 8]. При анализе большой когорты детей с ОМЛ *de novo* и множеством других различных перестроек гена *KMT2A* 5-летняя БРВ и ОВ были хуже: 44% и 56% соответственно [8] по сравнению с детским ОМЛ в целом: 55% и 70% соответственно [9], с существенными различиями в зависимости от партнера по слиянию.

Роль аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в лечении младенческого острого лейкоза с/без вовлечения гена *KMT2A-r* продолжает оставаться предметом интенсивных дискуссий. При этом несколько исследований и метаанализов позволяют предположить, что алло-ТГСК не улучшает выживаемость при ОЛЛ с *MLL-r* в любой возрастной группе или комбинации клонов, за исключением терапии, связанной с ОМЛ [4, 8, 11, 14, 15].

Совместный анализ North American CCG 1953 и POG 9407 показал сомнительные результаты алло-ТГСК при ОЛЛ у детей до 1 года [14]. Рекомендуемый режим кондиционирования состоял из цитарабина, циклофосфида и тотального облучения тела. Однако только половина пациентов получили данный режим подготовки, учитывая крайне высокую токсичность, альтернативный режим – выбор Центра. Трансплантационная летальность была высока, особенно в группе больных с тотальным облучением тела. В исследование были включены 132 ребенка с перестройкой гена *MLL*. По истечении времени только 100 детей подверглись сравнительному анализу: 53 пациента после алло-ТГСК, 47 больных после ХТ. Пятилетняя БСВ была одинакова в обеих группах: после алло-ТГСК – 48,85% против 48,7% после ХТ, несмотря на то, что в подгруппах не было различий по уровню лейкоцитов на момент постановки диагноза, возрасту или экспрессии CD10. Однако данный результат мог быть объяснен сравнительно небольшим числом больных высокой группы риска в исследовании, вариативностью протоколов CCG и POG при лечении пациентов до алло-ТГСК, а также профилактикой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) циклоспорином А в монорежиме.

В более крупном исследовании, выполненном на когорте из 297 пациентов с младенческим лейкозом и *MLL-r*, получавших лечение по протоколу Interfant 99, была выявлена низкая выживаемость в группе пациентов до 6 месяцев, гиперлейкоцитозом более $300,0 \times 10^9/\text{л}$, плохим ответом на префазу глюкокортикостероидами и высоким уровнем МОБ после консолидирующего блока ХТ. ОВ в группе больных с ХТ составила 22,2% по сравнению с 59% у пациентов, получивших после блоков ХТ алло-ТГСК [10].

Принимая во внимание немногочисленные исследования о применении алло-ТГСК и разрозненность данных об эффективности данной методики лечения у этой категории больных, стоит критически подходить к показаниям для выполнения алло-ТГСК у младенцев. Тем не менее, понимая современные возможности при проведении алло-ТГСК, включая быстроту выбора донора, данный метод лечения потенциально может иметь преимущества, снижая токсичность от проводимых множественных блоков ХТ. На данный момент имеются единичные исследования, поддерживающие выполнение алло-ТГСК в 1-й ремиссии у больных ОЛЛ и ОМЛ с вовлечением гена *KMT2A-r*. Как обсуждалось ранее, B.V. Balgobind и соавт. (2009) предполагают, что определенные гены-партнеры по слиянию могут быть предикторами плохого прогноза [8]. Однако в настоящее время это не используется для стратификации рисков при ОЛЛ и ОМЛ.

Ввиду имеющихся данных об эффективности алло-ТГСК у младенцев и отсутствия исследователь-

ских работ по сравнению эффективности в зависимости от типа донора был проведен анализ опыта НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Цель исследования: оценить ОВ, БРВ, трансплантационную летальность, выживаемость без РТПХ и рецидива у детей с младенческим лейкозом высокой группы риска в 1-й и 2-й ремиссиях, получивших алло-ТГСК от совместимого неродственного или гаплоидентичного донора по генам HLA-системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В анализ были включены 34 больных, получивших лечение в период с 2004 по 2018 г. с установленным диагнозом младенческого острого лейкоза (медиана возраста на момент постановки диагноза составила 10 (0–23) мес, для ОЛЛ – 9 мес, для ОМЛ – 13 мес) и медианой возраста на момент алло-ТГСК 22 (6–59) мес. Соотношение по полу было следующим: 20 (58,7%) мальчиков и 14 (41,2%) девочек. С диагнозом ОЛЛ было 11 (32%) пациентов, ОМЛ – 23 (68%) человека. Перестройка гена *KMT2A* обнаружена в 13 (38,2%) случаях, без вовлечения гена *KMT2A* – 18 (53%) пациентов, у 3 (8,8%) больных не было данных. Наиболее частая транслокация $t(4;11)(q21;q23)$, или *MLL-AF4*, – 6 (46,2%) больных, $t(9;11)(p22;q23)$, или *MLL-AF9*, – 5 (38,4%), $t(10;11)(p12;q23)$, или *MLL-AF10*, – 1 (7,7%), $t(11;22)(q23;q11.2)$, или *MLL-SEPTIN5*, – 1 (7,7%) ребенок. В исследуемой группе младенцев нормальный кариотип имели 7 (20,6%) больных. Все пациенты до алло-ТГСК получали программную ХТ, учитывая линейность лейкоза. Медиана времени от постановки диагноза до проведения алло-ТГСК составила 237 (40–849) дней.

Алло-ТГСК в 1-й ремиссии младенческого лейкоза выполнена 28 (82,4%) пациентам, из них на момент трансплантации отрицательный статус МОБ по результатам иммунофенотипирования и молекулярно-биологического исследования костного мозга (КМ) подтвержден у 13 (46,4%) реципиентов, положительный статус МОБ установлен у 10 (35,7%) больных, отсутствовали данные об исследовании у 5 (17,9%) пациентов. Во 2-й ремиссии заболевания алло-ТГСК выполнена в 6 (17,6%) случаях: с отрицательным статусом МОБ у 2 (33,3%) младенцев, с положительным статусом МОБ у 1 (16,7%) больного, отсутствовали данные у 3 (50%) реципиентов. Медиана наблюдения за пациентами составила 58,5 мес. Характеристика больных представлена в таблице.

Таблица
Характеристика пациентов

Table
Characteristics of patients

Параметр Parameter	Значение Value
Число больных, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	34
Медиана возраста на момент постановки диагноза, мес Median age at the time of diagnosis, months	10 (0–23)
Медиана возраста на момент алло-ТГСК, мес Median age at the time of allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), months	21 (6–59)
Распределение по полу: мальчики/девочки Gender: male/female	20/14
ОЛЛ, <i>n</i> (%) Acute lymphoid leukemia, <i>n</i> (%)	11 (32)
ОМЛ, <i>n</i> (%) Acute myeloid leukemia, <i>n</i> (%)	23 (68)
Цитогенетические поломки региона 11q23 и гены-партнеры, <i>n</i> (%): Cytogenetic breakdowns of region 11q23 and partner genes, <i>n</i> (%):	13 (38,2)
t(4;11)(q21;q23) или/от <i>MLL-AF4</i>	6 (46,2)
t(9;11)(p22;q23) или/от <i>MLL-AF9</i>	5 (38,4)
t(11;22)(q23;p11.2) или/от <i>MLL-SEPTIN5</i>	1 (7,7)
t(10;11)(p12;q23) или/от <i>MLL-AF10</i>	1 (7,7)
Нормальный кариотип, <i>n</i> (%) Normal karyotype, <i>n</i> (%)	7 (20,6)

Алло-ТГСК выполнялась от совместимого неродственного донора в 19 (56%) случаях и от гаплоидентичного донора – в 15 (44%). Источником трансплантата был КМ у 24 (70,6%) больных, периферические стволовые клетки крови (ПСКК) использовались у 10 (29,4%) реципиентов. При применении гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) от гаплоидентичного донора проводилась стимуляция кроветворения донора гранулоцитарным колоние-стимулирующим фактором в дозе 5 мкг/кг/день в течение 3 дней, на 4-й день выполнялась миелоэкспузия КМ в условиях стерильной операционной под общим наркозом. Медиана клеточности по CD34⁺ составила $9,1 \times 10^6$ /кг для гаплоидентичного КМ и $7,6 \times 10^6$ /кг для трансплантата ГСК от совместимого неродственного донора.

Учитывая физиологические особенности детей до 1 года и статус на момент алло-ТГСК, в качестве подготовки были использованы следующие режимы кондиционирования: миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) получили 24 (70,6%) младенца на основе бусульфана в суммарной дозе 20 мг/кг и флударабина 150 мг/м², в том числе 11 реципиентов получили МАК на основе внутривенной формы из расчета 1,2 мг/кг 4 раза в день, суммарная доза – 19,2 мг/кг (эквивалентно 20 мг/кг бусульфана *per os*); у 5 (14,7%) пациентов использовали МАК со сниженной токсичностью на основе треоосульфана из расчета 10–12 г/м² (в зависимости от площади поверхности тела младенца), суммарная доза препарата составила 30–36 г/м² и флударабина 150 мг/м².

Режим подготовки со сниженной интенсивностью доз (РИК) на основе мелфалана в суммарной дозе 140 мг/м² и флударабина 150 мг/м² выполнен 5 (14,7%) пациентам, выбор режима был обусловлен наличием сопутствующей патологии и анамнестическими данными о генерализованных инфекционных эпизодах во время этапов химиотерапевтического лечения. Профилактика острой РТПХ (oРТПХ) проводилась с применением посттрансплантационного циклофосфида (ПТЦФ) в дозе 50 мг/кг в Д+3 и Д+4 у 24 (70,6%) реципиентов, серопротекция с применением антигистаминного глобулина (АТГАМ, Пфайзер) использована в 10 (29,4%) случаях. Базовую иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина получили 33 (97%) пациента: на основе циклоспорина А (3 мг/кг/сут, целевая концентрация 250 нг/мл) – 13 (39,4%) или такролимуса (0,03 мг/кг/сут, целевая концентрация 3–5 нг/мл) в комбинации с ингибитором mTOR – сиролимусом (1 мг/м²/сут, целевая концентрация 3–5 нг/мл) и/или микофенолата мофетила – 20 (60,6%). Для 1 реципиента, учитывая развитие генерализованной инфекции на фоне режима кондиционирования, от усиления иммуносупрессивной терапии с применением ингибиторов кальциневрина и ингибитора m-TOR было решено воздержаться.

Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS Statistics v.17. ОВ и БРВ анализировали по методу Каплана–Майера. Кумулятивная вероятность развития рецидива и трансплантационная летальность – с использованием статистической платформы “R”. Пациенты, живущие в ремиссии на момент анализа данных, цензурированы 01.01.2020. Сравнение выживаемости выполнялось при помощи теста log-rank, сравнительный анализ разности долей – точного теста Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Восстановление кроветворения. Приживление трансплантата после алло-ТГСК зафиксировано у 30 (88,2%) реципиентов. Медиана приживления – Д+19 (Д+10 – Д+33). Приживление трансплантата от неродственного донора было достигнуто в 18 (95%) случаях, с медианой наступления Д+18 (Д+10 – Д+33). Пациенты после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора достигли приживления в 12 (80%) случаях, с медианой наступления Д+20 (Д+14 – Д+28). Полный донорский химеризм к 30-му дню определялся у 30 (88,2%) реципиентов (более 97% клеток имеют донорское происхождение).

Первичное неприживление трансплантата зафиксировано у 4 (11,8%) пациентов. Имеющаяся неудача,

вероятно, может быть объяснена следующим: 1 пациент после алло-ТГСК от неродственного донора с режимом подготовки РИК (данный режим был выбран, учитывая имеющуюся сопутствующую патологию сердца – кардиомиопатию), у 3 пациентов после гаплоидентичной трансплантации ГСК (гапло-ТГСК) при плановом исследовании на Д+30 в образцах КМ обнаружены герпесвирусы. Все реципиенты из гаплогруппы были успешно повторно трансплантированы с достижением приживления трансплантата и полного донорского химеризма.

Выживаемость пациентов. Медиана наблюдения за пациентами составила 5 лет. Пятилетняя ОВ в общей группе пациентов с младенческим лейкозом составила 76%. При сравнении ОВ в зависимости от диагноза статистической достоверности не получено, у больных с ОМЛ этот показатель составил 82,6% по сравнению с 63,6% у реципиентов с младенческим ОЛЛ ($p = 0,2$).

Поскольку основным режимом кондиционирования для пациентов был МАК, мы сочли возможным оценить результаты ОВ в общей группе больных без учета 5 младенцев, получивших РИК. Показатель 5-летней ОВ в группе реципиентов ($n = 29$) после МАК составил 72,4%.

При анализе ОВ в зависимости от типа донора результаты были следующими: в группе больных после алло-ТГСК от совместимого неродственного донора показатель составил 78,9%, в группе реципиентов алло-ТГСК от гаплоидентичного донора – 73% ($p = 0,68$) (рисунок 1). БРВ в общей группе составила 73,5%. Реципиенты при алло-ТГСК от неродственного донора имели БРВ 79%, в группе гапло-ТГСК этот показатель составил 67% ($p = 0,41$) (рисунок 2). Трансплантационная летальность в общей группе была 5,9%. В группе пациентов после алло-ТГСК от неродственного донора зафиксировано 2 (10,5%) случая ранней летальности по сравнению с отсутствием таковой у реципиентов после гапло-ТГСК ($p = 0,2$) (рисунок 3). При анализе выживаемости без РТПХ и рецидива в гаплогруппе этот показатель составил 47% и 39% у больных после алло-ТГСК от неродственного донора ($p = 0,5$) (рисунок 4).

Осложнения. Одним из основных жизнеугрожающих осложнений после алло-ТГСК является развитие оРТПХ. В исследуемой группе оРТПХ наблюдалась в 17 (56,7%) случаях. Клинически значимые проявления II⁰–IV⁰ степени зафиксированы у 10 (58,8%) реципиентов. Тяжелая степень оРТПХ (III⁰–IV⁰) – у 4 (23,5%) больных. При анализе развития острой иммунологической реакции в зависимости от типа донора были получены следующие данные: в группе алло-ТГСК от совместимого неродственного донора оРТПХ диагностирована в 11 (61,1%) случаях, из них II⁰–IV⁰ степени – у 7 (63,6%) больных,

Рисунок 1
Пятилетняя ОВ после алло-ТГСК при младенческом лейкозе высокого риска в зависимости от типа донора

Figure 1

Five-year overall survival (OS) in patients with high risk infant leukemia after allo-HSCT depending on donor type

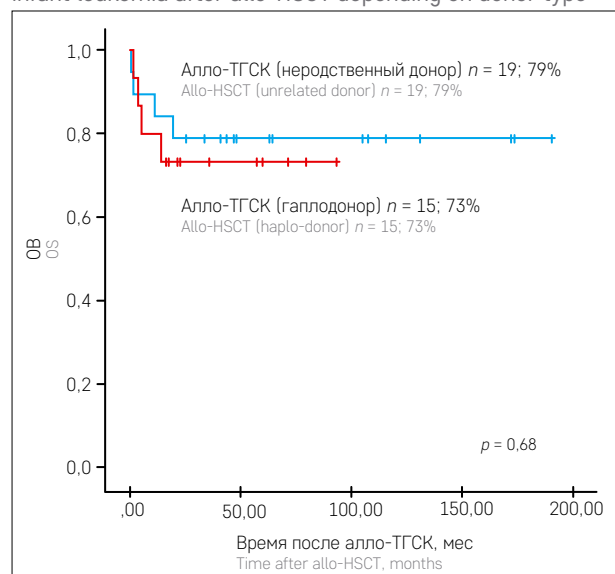
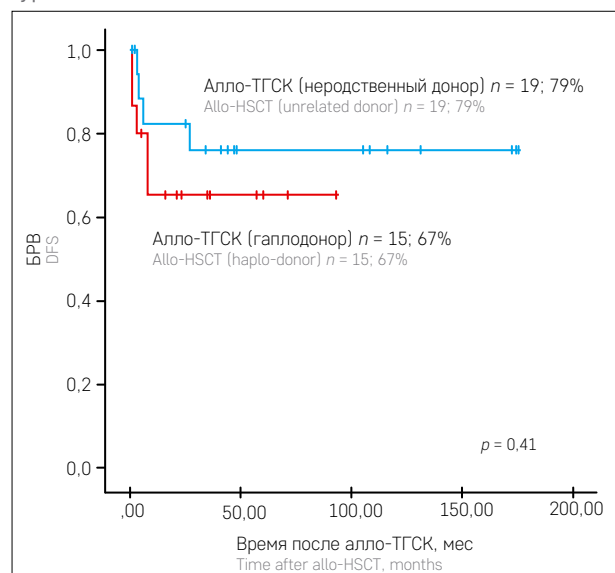


Рисунок 2

Пятилетняя БРВ после алло-ТГСК при младенческом лейкозе высокого риска в зависимости от типа донора

Figure 2

Five-year disease-free survival (DFS) in patients with high risk infant leukemia after allo-HSCT depending on donor type



III⁰–IV⁰ степени – у 4 (36,4%); после алло-ТГСК от гаплоидентичного донора оРТПХ диагностирована у 6 (50%) пациентов, при этом у всех I⁰–II⁰ степени, тяжелых проявлений оРТПХ в группе больных после гапло-ТГСК зафиксировано не было. Этот результат, вероятно, связан с использованием ПТЦф в целях профилактики оРТПХ.

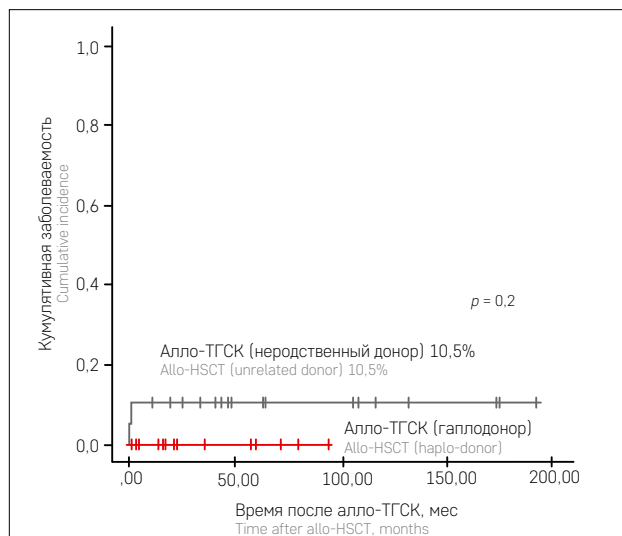
Хроническая РТПХ (хрРТПХ) в общей группе отмечена у 14 (46,7%) больных. В большинстве

Рисунок 3

Трансплантационная летальность после алло-ТГСК при младенческом лейкозе высокого риска в зависимости от типа донора

Figure 3

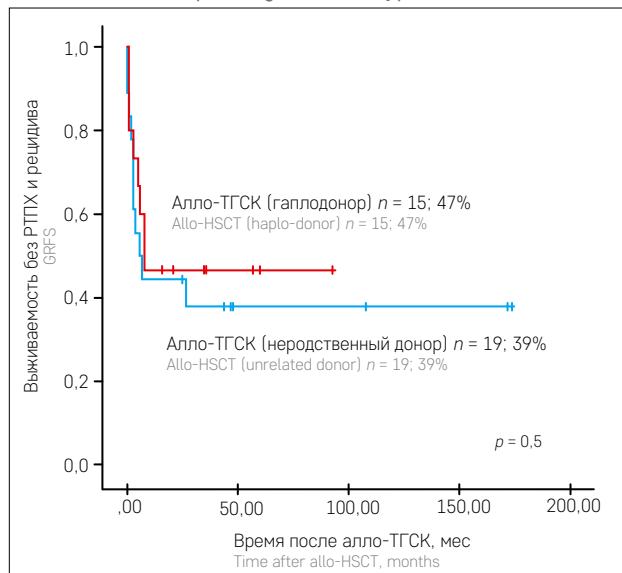
Transplant related mortality (TRM) in patients with high risk infant leukemia after allo-HSCT depending on donor type

**Рисунок 4**

Выживаемость без РТПХ и рецидива после алло-ТГСК при младенческом лейкозе высокого риска в зависимости от типа донора

Figure 4

"Graft versus host" disease (GvHD) free/relapse free survival (GRFS) in patients with high risk infant leukemia after allo-HSCT depending on donor type



случаев это легкое течение – 7 (50%) человек, средняя степень отмечена в 3 (21,4%) случаях, тяжелая – у 4 (28,6%) реципиентов. При анализе частоты развития хрТПХ в зависимости от типа донора результаты следующие: в группе алло-ТГСК от неродственного донора – 9 (50%) случаев, из них 4 (44,5%) – легкой степени, 2 (22,2%) – средней тяжести, 3 (33,3%) случая тяжелой степени; у 3 (40%) пациентов после гапло-ТГСК диагностировали течение хрТПХ, при этом 2 (66,7%) случая легкой

степени и 1 (33,3%) больной со средней степенью тяжести. Ни одного случая мультиорганного поражения хрТПХ в группе гапло-ТГСК зафиксировано не было.

Особого внимания заслуживают осложнения, развивающиеся как в ранний (до Д+100), так и в поздний посттрансплантационные периоды с вовлечением легких. Легочные осложнения (ЛО) после алло-ТГСК у младенцев до Д+100 чаще всего носили инфекционный характер (бактериальный, вирусный, грибковый, смешанный) – 49% ($n = 17$). Из неинфекционных ЛО встречались синдром повышенной капиллярной проницаемости – 2,9% ($n = 1$), отек легких – 2,9% ($n = 1$), острый респираторный дистресс-синдром, связанный с приживлением – 5,7% ($n = 2$). Интенсивность режима кондиционирования, источник и клеточность трансплантата, вид алло-ТГСК не влияли на вероятность развития ЛО у младенцев. Имевшиеся ЛО не являлись фатальными и не привели к летальным случаям после алло-ТГСК.

Из 34 пациентов, вошедших в анализ, 9 (26,5%) после алло-ТГСК развили рецидив заболевания с медианой наступления 4 мес. Реципиенты алло-ТГСК от неродственного донора развили рецидив в 4 (21%) случаях с медианой наступления 5 мес, у 5 (30%) больных после гапло-ТГСК зафиксирован рецидив младенческого лейкоза с медианой в 3 мес. Летальность в общей группе пациентов с младенческим лейкозом составила 23,5% ($n = 8$). Основная причина смерти – резистентный рецидив после алло-ТГСК у 6 больных (2 пациента в группе алло-ТГСК от неродственного донора и 4 больных после гапло-ТГСК), еще 2 пациента умерли после алло-ТГСК от неродственного донора в раннем периоде (до Д+100) из-за развития генерализованной грамотрицательной инфекции и веноокклюзионной болезни печени.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Неоднородность данных между представленными исследовательскими работами, включая различия в режимах и интенсивности ХТ, времени от постановки диагноза до проведения алло-ТГСК, выборе донора, группах пациентов, а также наличие или отсутствие группы сравнения с ХТ, затрудняет окончательную оценку эффективности алло-ТГСК при младенческом лейкозе. В результате факторы, которые могли повлиять на дальнейшую тактику лечения с применением алло-ТГСК, не учитываются, а данный метод лечения получают пациенты с исходно крайне неблагоприятным прогнозом, что зачастую затрудняет проведение алло-ТГСК и ухудшает результаты.

Исследовательская группа под руководством С.Н. Руй (2002) провела ретроспективное исследование, включившее 497 детей и молодых взрослых

с диагнозом ОЛЛ с вовлечением гена *MLL-r* из 11 кооперативных групп США. В исследовании были учтены факторы риска: инициальный уровень лейкоцитов, возраст и время до трансплантации у детей ($n = 28$) с транслокацией (4;11). Результаты БРВ и ОВ в группе трансплантированных больных были хуже, чем в группе ХТ ($n = 107$) [11]. J.H. Klusmann и соавт. (2012) сообщили о результатах алло-ТГСК в исследовании AML-BFM-98, которое включало 247 детей с высоким риском ОМЛ. Пятилетняя БРВ у детей в возрасте до 2 лет после трансплантации составила 53% по сравнению с 46% у тех, кто получал только ХТ, но это различие не было статистически значимым. Однако, когда общая группа больных была стратифицирована по статусу *MLL*, у пациентов с *MLL-r* БРВ и ОВ после алло-ТГСК были значительно лучше (67% и 94% соответственно) по сравнению с теми, кто получал только ХТ (38% и 52% соответственно) [16]. R.A. Murray и соавт. (2008) опубликовали данные о 9 пациентах с младенческим ОЛЛ, все дети были младше 6 месяцев на момент постановки диагноза, у 4 выполнена алло-ТГСК (3 в 1-й ремиссии и 1 во 2-й ремиссии). ОВ составила 67%, 3 из 4 пациентов после алло-ТГСК живы (срок наблюдения от 18 до 66 мес) [17]. В нашем исследовании 5-летняя ОВ в группе младенческих лейкозов составила 76%. Мы не увидели статистических различий в БРВ и ОВ в группе больных, получивших алло-ТГСК от неродственного или гаплоидентичного донора: 79% и 67%, 79% и 73% соответственно.

При анализе трансплантационной летальности в группе больных после алло-ТГСК от неродственного донора этот показатель составил 10,5% по сравнению с реципиентами после гапло-ТГСК, где таких больных не было. Эти результаты, вероятно, связаны с длительностью поиска неродственного донора, необходимостью продолжения ХТ и, как следствие, – высокой предлеченностью. Продолжительная терапия, направленная на сохранение и предотвращение рецидива младенческого лейкоза, ведет к накоплению токсичности, особенно высокодозные блоки с метотрексатом. Выполнение алло-ТГСК от гаплоидентичного донора дает возможность избежать токсических осложнений как на этапе химиотерапевтического лечения, так и в раннем посттрансплантационном периоде. В нашем исследовании не было зафиксировано трансплантационной летальности в группе больных с гапло-ТГСК.

В имеющейся на сегодняшний день литературе отсутствуют данные об анализе частоты развития оРТПХ и хрРТПХ после алло-ТГСК у младенцев. В нашем исследовании частота оРТПХ во всей группе была 56,7%, тяжелая степень (III⁰–IV⁰) отмечена в 23,5% случаев. Частота оРТПХ при алло-ТГСК от

неродственного донора составила 36,4% по сравнению с отсутствием развития тяжелой иммунологической реакции у пациентов после гапло-ТГСК. Этот результат, скорее всего, обусловлен применением как основного препарата с 2010 г. ПТЦф на Д+3 и Д+4 в качестве профилактики оРТПХ у реципиентов гаплоидентичного трансплантата. Анализируя частоту хрРТПХ, отмечается отсутствие развития тяжелой формы в группе гапло-ТГСК по сравнению с 33,3% в группе алло-ТГСК от неродственного донора. Важным результатом оказалась выживаемость без РТПХ и рецидива младенческого лейкоза. Этот показатель хоть и не достиг статистической достоверности, но составил в группе алло-ТГСК от неродственного донора 39% по сравнению с 47% у реципиентов после гапло-ТГСК ($p = 0,5$). Следует отметить: по литературным данным, БСВ в группе больных, получивших только ХТ, не превышает 40%.

Опираясь на результаты нашего исследования, необходимо рассматривать алло-ТГСК как альтернативу длительной и токсичной ХТ у больных с младенческим лейкозом высокой группы риска. Вероятность достижения длительной ремиссии заболевания с приемлемой частотой развития оРТПХ и хрРТПХ, низкой трансплантационной летальностью и достаточно высокими показателями ОВ и БРВ способствует расширению показаний к применению данного вида лечения в 1-й ремиссии. Особое внимание стоит обращать на потенциальные возможности алло-ТГСК от гаплоидентичного донора, учитывая скорость проведения трансплантации и минимальную частоту осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Транслокации гена *KMT2A* вызывают аберрантную экспрессию в ГСК генетических программ, что приводит к особенно агрессивному течению острых лейкозов у младенцев. Эффективность стандартной ХТ остается неудовлетворительной у этой категории больных, а результаты трансплантации ГСК от аллогенного донора крайне неоднородны; данный метод лечения применяется в группе больных высокого риска и зачастую не в 1-й ремиссии. Основная проблема, препятствующая достижению хороших результатов лечения, – высокая частота развития рецидивов младенческого лейкоза на этапе программной ХТ и развитие резистентности к дальнейшему химиотерапевтическому лечению. В целях попытки достижения повторной ремиссии перед алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ возможно применение моноклональных антител: биспецифического активатора Т-клеток – блинатумомаба, анти-CD22⁺ – инотузумаба озогомицина. Это позволит сократить

временной промежуток до алло-ТГСК без увеличения токсичности от химиопрепаратов. Группой Interfant в 2018 г. инициировано пилотное исследование по применению блинатумомаба в сочетании со стандартной ХТ по протоколу Interfant (trialregister.nl NTR6359) [18]. Однако существует ограничение, о котором не стоит забывать, антиген CD19 не одинаково экспрессируется при лейкозах с вовлечением гена *KMT2A-r*, соответственно, данный вид терапии не будет являться панацеей. Применение алло-ТГСК в группе больных с младенческим лейкозом способно увеличить ОВ и сократить летальность, связанную с ХТ. Гапло-ТГСК с ПТЦф в 1-й и 2-й ремиссиях – хорошая альтернатива алло-ТГСК от неродственного донора для детей с младенческим лейкозом.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Paina O.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7263-4326>
Rakhmanova Z.Z. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3386-0942>
Kozhokar P.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5721-0207>
Frolova A.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1143-4851>
Tsvetkova L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4952-0704>
Razumova S.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6918-8510>
Ekushov K.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1104-6499>
Markova I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5861-7319>
Gindina T.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1302-3311>
Alyansky A.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5402-3115>
Barkhatov I.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8000-3652>
Semenova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5077-9225>
Zubarovskaya L.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
Afanasyev B.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Литература

- Tomizawa D., Koh K., Sato T., Kinukawa N., Morimoto A., Itoyama K., et al. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia* 2007; 21 (11): 2258–63. DOI: 10.1038/sj.leu.2404903
- Hilden J.M., Dinndorf P.A., Meerbaum S.O., Sather H., Villaluna D., Heerema N.A., et al. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 2006; 108 (2): 441–51. DOI: 10.1182/blood-2005-07-3011
- Tauchi H., Tomizawa D., Eguchi M., Eguchi-Ishimae M., Koh K., Hirayama M., et al. Clinical features and outcome of MLL gene rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants with additional chromosomal abnormalities other than 11q23 translocation. *Leuk Res* 2008; 32 (10): 1523–9. DOI:10.1016/j.leukres.2008.03.018
- Pieters R., Schrappe M., De Lorenzo P., Hann I., De Rossi G., Felice M., et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007; 370 (9583): 240–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61126-X
- Dreyer Z.E., Hilden J.M., Jones T.L., Devadas M., Winick N.J., Willman C.L., et al. Intensified chemotherapy without Sct in Infant ALL: results from COG P9407 (cohort 3). *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (3): 419–26. DOI: 10.1002/pbc.25322
- Reaman G.H., Sposto R., Sensel M.G., Lange B.J., Feusner J.H., Heerema N.A., et al. Treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1999; 17 (2): 445–55. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.2.445
- Rubnitz J.E., Raimondi S.C., Tong X., Srivastava D.K., Razzouk B.I., Shurtleff S.A., et al. Favorable impact of the t(9,11) in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20 (9): 2302–9. DOI:10.1200/JCO.2002.08.400
- Balgobind B.V., Raimondi S.C., Harbott J., Zimmermann M., Alonzo T.A., Auvrignon A., et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLLrearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood* 2009; 114 (12): 2489–96. DOI:10.1182/blood-2009-04-215152
- Zwaan C.M., Kolb E.A., Reinhardt D., Abrahamsson J., Adachi S., Aplenc R., et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 2949–62. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.8289
- Mann G., Attarbaschi A., Schrappe M., De Lorenzo P., Peters C., Hann I., et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 study. *Blood* 2010; 116 (15): 2644–50. DOI: 10.1182/blood-2010-03-273532
- Pui C.H., Gaynon P.S., Boyett J.M., Chessells J.M., Baruchel A., Kamps W., et al. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet* 2002; 359 (9321): 1909–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08782-2
- Reichel M., Gillert E., Angermuller S., Hensel J.P., Heidel F., Lode M., et al. Biased distribution of chromosomal breakpoints involving the MLL gene in infants versus children and adults with t(4,11) ALL. *Oncogene* 2001; 20 (23): 2900–7. DOI: 10.1038/sj.onc.1204401
- Marschalek R. Systematic classification of mixed-lineage leukemia fusion partners predicts additional cancer pathways. *Ann Lab Med* 2016; 36 (2): 85–100. DOI: 10.3343/alm.2016.36.2.85
- Dreyer Z.E., Dinndorf P.A., Camitta B., Sather H., La M.K., Devadas M., et al. Analysis of the role of hematopoietic stem-cell transplantation in infants with acute lymphoblastic leukemia in first remission and MLL gene rearrangements: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2011; 29 (2): 214–22. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.8938
- Tomizawa D., Koh K., Hirayama M., Miyamura T., Hatanaka M., Saikawa Y., et al. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: a report from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (7): 808–13. DOI: 10.1002/pbc.21975
- Klusmann J.H., Reinhardt D., Zimmermann M., Kremens B., Vormoor J., Dworzak M., et al. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. *Haematologica* 2012; 97 (1): 21–9. DOI: 10.3324/haematol.2011.051714
- Murray R.A., Thom G., Gardner R.V., Craver R.D. Infant acute lymphoblastic leukemia: a 20-year children's hospital experience. *Fetal Pediatr Pathol* 2008; 27 (4–5): 197–205. DOI: 10.1080/15513810802319392
- Brown P., Pieters R., Biondi A. How I treat infant leukemia. *Blood* 2019; 133 (3): 205–14. DOI: 10.1182/blood-2018-04-785980

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 21.04.2020
Принята к печати 08.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-38-45

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с процессингом трансплантата $TCR\alpha\beta^+$ / $CD19^+$ -деплецией у детей с генетически обусловленными формами гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза

А.К. Кантулаева, Е.И. Гутовская, А.Л. Лаберко, С.А. Радыгина, С.Н. Козловская, А.М. Лившиц, Л.Н. Шелихова, Д.Н. Балашов, М.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В работе представлен опыт проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у пациентов с генетически обусловленными формами гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГФЛГ) в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 2012 по 2019 г. В исследование были включены 36 пациентов с диагнозами семейный ГФЛГ ($n = 20$), X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (X-ЛПС) 1-го типа ($n = 4$), X-ЛПС 2-го типа ($n = 9$), синдром Грисцелли 2-го типа ($n = 1$), синдром Чедиака-Хигаши ($n = 2$). У 9 пациентов режим кондиционирования включал треоосульфат в сочетании с флударабином, у 27 больных дополнительно использовались мелфалан или тиотепа. Все пациенты получали серотерапию. В 32 случаях использовался ритуксимаб накануне миелоинфузии для профилактики посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания. Посттрансплантационная профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) применялась у 29 пациентов. Для трансплантации использовались стволовые клетки от неродственного ($n = 23$), совместимого родственного ($n = 3$) и гаплоидентичного ($n = 10$) доноров после $TCR\alpha\beta^+$ / $CD19^+$ -деплеции. Кумулятивная частота тяжелых дисфункций (первичное неприживление/отторжение) трансплантата составила 0,11 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,04–0,29). Случаи острой РТПХ были ограничены только I–II стадиями. Общая выживаемость составила 0,91 (95% ДИ: 0,82–1) без достоверных различий в группах в зависимости от типа донора ($p = 0,33$) и в группах с различными стратегиями кондиционирования ($p = 0,75$). ТГСК с $TCR\alpha\beta^+$ / $CD19^+$ -деплецией в сочетании с кондиционированием с редуцированной токсичностью является эффективной технологией с высоким профилем безопасности и открывает новые перспективы для пациентов с ГФЛГ.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», $TCR\alpha\beta^+$ / $CD19^+$ -деплеция трансплантата

Кантулаева А.К. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 38–45.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-38-45

Hematopoietic stem cell transplantation with $TCR\alpha\beta^+$ / $CD19^+$ graft depletion for hemophagocytic lymphohistiocytosis

A.K. Kantulaeva, E.I. Gutovskaya, A.L. Laberko, S.A. Radygina, S.N. Kozlovskaya, A.M. Livshits, L.N. Shelikhova, D.N. Balashov, M.A. Maschan

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. We present the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with $TCR\alpha\beta^+$ / $CD19^+$ graft depletion in patients with genetic hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology from 2012 to 2019. Thirty-six patients with various HLH: familial HLH ($n = 20$), X-linked lymphoproliferative disease (XLP) type 1 ($n = 4$), XLP type 2 ($n = 9$), Griscelli syndrome ($n = 1$), Chediak-Higashi syndrome ($n = 2$) received HSCT. Conditioning regimens were based on treosulfan in 9 patients, or on two alkylating agents: treosulfan with either melphalan, or thiopeta in 27 patients; all 36 patients received fludarabine and serotherapy. Thirty-two patients received rituximab 100 mg/m² the day before stem cell infusion. Post-HSCT "graft versus host" disease (GvHD) prophylaxis was used in 29 patients. As a graft source peripheral blood stem cells from matched unrelated ($n = 23$), matched related ($n = 3$) and haploidentical family ($n = 10$) donors after $TCR\alpha\beta^+$ / $CD19^+$ graft depletion were used. The cumulative incidence of primary and secondary graft failure in all patients was 0.11 (95% CI 0.04–0.29). The incidence of acute GvHD was limited to stage I–II. Overall survival was 0.91 (95% CI 0.82–1) without any significant differences in various donor groups ($p = 0.33$) as well as different conditioning regimens ($p = 0.75$). Allogeneic HSCT with $TCR\alpha\beta^+$ / $CD19^+$ graft depletion after treosulfan-based conditioning is effective and safe technology for patients with genetic HLH.

Key words: primary immunodeficiency, hemophagocytic lymphohistiocytosis, hematopoietic stem cell transplantation, "graft versus host" disease, $TCR\alpha\beta^+$ / $CD19^+$ graft depletion

Kantulaeva A.K., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 38–45.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-38-45

© 2020 by «D. Rogachev NMCRPHO»

Received 21.04.2020

Accepted 08.05.2020

Correspondence:
Aishat K. Kantulaeva, Researcher,
Department of treatment optimization
and prophylaxis of Hematopoietic
Stem Cell Transplantation associated
complications, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology, Immunology
Ministry of Healthcare of Russian
Federation.
Address: Russia, 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: aishatkantulaeva@gmail.com

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГФЛГ) – это заболевание, обусловленное неконтролируемой активацией иммунных клеток и ведущее к развитию полиорганной недостаточности.

Наиболее часто встречающиеся среди генетически обусловленных форм ГФЛГ – семейный ГФЛГ 1–5-го типов, Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром (Х-ЛПС) 1-го и 2-го типов, ГФЛГ с гипопигментацией (синдром Грисцелли, синдром Германски–Пудлака, синдром Чедиак–Хигаши). Также ГФЛГ является характерным для таких редких форм первичных иммунодефицитов (ПИД), как Х-сцепленный иммунодефицит с дефектом магниевых каналов, вирусом Эпштейна–Барр (ЭБВ) и неоплазией, дефицит CD27, а также некоторых комбинированных ПИД (таблица 1) [1–3].

Патофизиология генетически обусловленного ГФЛГ связана с нарушением биогенеза цитолитических гранул НК-клетками и цитотоксическими Т-лимфоцитами, а также избыточной продукцией провоспалительных цитокинов и макрофагального колониестимулирующего фактора [4, 5]. Результатом является дисрегуляция иммунного ответа: недостаточная способность к воздействию на внутриклеточные организмы, избыточная продукция провоспалительных цитокинов, увеличение количества

паттерн-распознающих рецепторов на антигенпрезентирующих клетках и дальнейший фагоцитоз гемопозитических клеток организма [6].

В 2004 г. Международной ассоциацией гистиоцитозов были предложены клинико-лабораторные критерии ГФЛГ [1]. Диагноз устанавливается при наличии генетически подтвержденной мутации и/или выявлении 5 из 8 критериев, представленных в таблице 2.

При отсутствии лечения около 90% пациентов с наследственными формами ГФЛГ умирают в течение первых месяцев от начала заболевания [7], но за последние 35 лет достигнуты большие успехи в терапии ГФЛГ. На сегодняшний день лечение пациентов с любой формой ГФЛГ направлено на снижение активности цитотоксических Т-лимфоцитов, макрофагов, ведущих провоспалительных цитокинов, устранение имеющихся триггеров [5].

Существующие специально разработанные протоколы (HLH-1994, HLH-2004), патогенетическая терапия (блокаторы IL-1a, IL-6, интерферон-гамма, селективные ингибиторы янус-киназ, моноклональные антитела против CD52, IL-18) позволяют лишь достичь ремиссии ГФЛГ. В свою очередь, единственным куративным методом лечения генетически обусловленного ГФЛГ, а также некоторых вторичных

Таблица 1
Генетически обусловленные формы ГФЛГ [1–3]

Table 1
Genetic forms of HLH [1–3]

ПИД PID	Хромосома Chromosome	Ген Gene	Функция гена Gene function	Белок Protein
Семейный ГФЛГ FHL subclasses				
Тип 1 Type 1	9q21.3-q22	Неизвестен Unknown	Неизвестен Unknown	Неизвестен Unknown
Тип 2 Type 2	10q21-22	<i>PFR1</i>	Индукция апоптоза Induction of apoptosis	Perforin
Тип 3 Type 3	17q25	<i>UNC13D</i>	Прайминг везикул Vesicle priming	Munc13-4
Тип 4 Type 4	6q24	<i>STX11</i>	Везикулярный транспорт Vesicle transport	Syntaxin11
Тип 5 Type 5	19p13.2-3	<i>STXBP2 (UNC18B)</i>	Везикулярный транспорт Vesicle transport	Munc18-2
Другие ГФЛГ-ассоциированные генетически обусловленные заболевания Other HLH associated diseases				
Синдром Чедиак–Хигаши Chediak-Higashi syndrome	1q42.1-q42.2	<i>LYST</i>	Везикулярный транспорт Vesicle transport	Lyst
Синдром Грисцелли Griselli syndrome	15q21	<i>RAB27A</i>	Везикулярный транспорт Vesicle transport	Rab27a
Синдром Германски–Пудлака Hermansky-Pudlak syndrome	5q14.1	<i>AP3B1</i>	Образование везикул, сортировка белков Vesicle synthesis and protein sorting	beta-A3P
Х-ЛПС 1-го типа XLP, type 1	Xq25	<i>SH2D1A</i>	Сигнальная трансдукция и активация лимфоцитов Signal transduction and activation of lymphocytes	SAP
Х-ЛПС 2-го типа XLP, type 2	Xq25	<i>BIRC4</i>	Различные сигнальные пути Various signaling pathways	XIAP
Дефицит CD27 CD27 deficiency	12p13.31	<i>CD27</i>	Ко-стимуляторная молекула лимфоцитов Costimulatory molecule that regulates T-cell	CD27
XMEN	Xq21.1	<i>MAGT1</i>	Активация Т-клеток T-cell activation	MAGT1
Другие первичные иммунодефициты Other primary immunodeficiency				

Примечание. XMEN – Х-сцепленный иммунодефицит с дефектом магниевых каналов, ЭБВ-инфекцией и неоплазией.

Notes. HLH – hemophagocytic lymphohistiocytosis; PID – primary immunodeficiency; FHL – familial hemophagocytic lymphohistiocytosis; XLP – X-linked lymphoproliferative disorder; XMEN – X-linked immunodeficiency with magnesium defect, Epstein-Barr virus infection, and neoplasia.

Таблица 2

Клинико-лабораторные критерии ГФЛГ [1]

Table 2

Classification criteria for HLH [1]

№	Критерии ГФЛГ Criteria for HLH
1	Наличие генетически подтвержденного ГФЛГ Molecular diagnosis of HLH
2	Наличие 5 из 8 диагностических критериев: 5 out of 8 diagnostic criteria: 1. Лихорадка более 7 дней Fever more than 7 days 2. Гепатоспленомегалия Hepatosplenomegaly 3. Цитопения (поражение 2 ростков кроветворения и более) Cytopenia affecting >2 lineages 4. Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия Hypertriglyceridaemia and/or hypofibrinogenemia 5. Гиперферритинемия Hyperferritinemia 6. Гемофагоцитоз в костном мозге, селезенке, лимфатических узлах Hemophagocytosis in the bone marrow, spleen, and lymph nodes 7. Снижение или отсутствие активности НК-клеток Low or absent NK cell activity 8. Повышение sCD25 (рецептор к интерлейкину (IL)-2) в крови Increased soluble cluster of differentiation (CD) 25 i.e. soluble IL-2 receptor

форм данной патологии является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). По данным литературы, проведение ТГСК увеличивает 3-летнюю выживаемость с 0 до 50–100% [6].

Впервые успешное проведение ТГСК при ГФЛГ было описано А. Fisher и соавт. в 1986 г. [8]. По данным анализа протокола HLH-94, 3-летняя безрецидивная выживаемость констатирована у 70% детей, трансплантированных от HLA-идентичных доноров. При проведении гаплоидентичной трансплантации выживаемость составляла не более 50% [9].

Миелоаблативное кондиционирование на основе бусульфана в течение многих лет являлось стандартом для подготовки к ТГСК пациентов с ГФЛГ [8]. Однако использование подобных протоколов является причиной тяжелых жизнеугрожающих токсических осложнений [8, 10].

В 2006 г. впервые начали применяться режимы кондиционирования с 1 алкилирующим агентом [11]. Использование таких режимов позволяет снизить токсические эффекты кондиционирования (вено-окклюзионная болезнь, тромботическая микроангиопатия и т. д.), но в то же время повышает риск развития первичного непрививления и отторжения трансплантата [12].

Подготовка трансплантата на основе иммуномагнитной деплеции TCR $\alpha\beta$ ⁺ и CD19⁺-лимфоцитов является относительно новой технологией. Процесс заключается в удалении из трансплантата CD3⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺-лимфоцитов – основных эффекторов развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [13] и сохранение CD3⁺TCR $\alpha\beta$ ⁺-, НК- и миелоидных клеток, выполняющих иммунорегуляторную,

защитную (от внутриклеточных и внеклеточных патогенов) функции [14]. Дополнительная деплеция В-лимфоцитов значимо снижает риски развития ЭБВ-ассоциированных посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний, являющихся частым осложнением ТГСК при применении методов Т-клеточной деплеции [15, 16].

TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплегия трансплантата у пациентов с ПИД позволяет эффективно предотвращать развитие РТПХ при использовании не только HLA-совместимых неродственных, но и гаплоидентичных родственных доноров, что особенно важно при необходимости проведения ТГСК в короткие сроки [17].

В данной работе представлен опыт проведения ТГСК на основе технологии TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплеции у 36 пациентов с генетически обусловленными формами ГФЛГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. С 2012 по 2019 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева аллогенная ТГСК с TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплецией трансплантата проведена 36 пациентам с различными формами генетически обусловленного ГФЛГ: семейный ГФЛГ ($n = 20$), Х-ЛПС 1-го ($n = 4$) и 2-го ($n = 9$) типов, синдром Грисцелли 2-го типа ($n = 1$), синдром Чедиака–Хигаши ($n = 2$) (рисунки 1). Медиана возраста пациентов на момент ТГСК составила 2,8 (0,5–17,5) года.

В 23 случаях использовался неродственный донор, у 3 пациентов – HLA-идентичный родственный донор, у 10 – гаплоидентичный донор. Во всех случаях источником гемопоэтических стволовых клеток была периферическая кровь после мобилизации CD34⁺-клеток с помощью рекомбинантного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Полученный продукт афереза подвергался процедуре деплеции TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-клеток с помощью иммуномагнитного метода в соответствии с инструкциями производителя (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Германия).

У 9 пациентов в составе подготовительной терапии (кондиционирование) перед ТГСК использовали треосульфат в дозе 36 или 42 г/м² и флударабин в дозе 150 мг/м², у 27 больных в качестве дополнительного алкилирующего агента были включены мелфалан 140 мг/м² ($n = 9$) или тиотепа 10 мг/кг ($n = 18$). Для серотерапии применялись кроличий антилимфоцитарный глобулин (АТГ) в дозе 5 мг/кг у 34 пациентов, лошадиный АТГ у 1 пациента и моноклональные антитела к CD52-антигену (алемтузумаб) в дозе 1 мг/кг у 1 больного. У 32 пациентов был исполь-

зован ритуксимаб на –1-й день в дозе 100 мг/м² в целях дополнительной профилактики посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания.

Для профилактики РТПХ в посттрансплантационном периоде у 27 больных применялись ингибиторы кальциневрина (такролимус, $n = 20$, циклоспорин А, $n = 4$, такролимус + циклоспорин А, $n = 3$), 2 пациента получали альтернативные режимы профилактики, 7 человек не получали иммуносупрессивной терапии (таблица 3).

Для констатации приживления трансплантата использовали критерии Европейского общества трансплантации крови и костного мозга [18]: для лейкоцитарного роста – 1-й день, когда уровень нейтрофилов более 500 кл/мкл в течение 3 последовательных дней, для тромбоцитарного роста – 1-й день, когда уровень тромбоцитов более 20 тыс/мкл без гемотрансфузионной терапии в течение 7 дней. За отторжение трансплантата принималось более 90% собственных клеток в периферической крови или костном мозге по данным исследования химеризма методом полимеразной цепной реакции. При стадировании РТПХ за основу взяты Seattle-критерии [19].

Реактивацией ЭБВ-инфекции или цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции считали виремию – обнаружение более 500 копий в 1 мл крови методом полимеразной цепной реакции.

Вероятность общей выживаемости (ОВ) оценена по методу Каплана–Майера. Оценка вероятности развития отторжения или неприживления трансплантата, развития РТПХ, вирусных инфекций проводилась методом кумулятивной вероятности с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия между сравниваемыми параметрами при $p < 0,05$.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы XLSTAT 2015 (Addinsoft, Франция). Анализ ограничивался следующими событиями: дата последнего наблюдения живых пациентов с удовлетворительно функционирующим трансплантатом, дата отторжения или неприживления трансплантата, дата смерти пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана наблюдения за пациентами составила 3,3 (0,1–6,8) года. У 33 пациентов было констатировано приживление лейкоцитарного ростка на 9–20-е сутки после ТГСК (медиана 13 дней), тромбоцитарного ростка – на 8–26-е сутки после ТГСК (медиана 13 дней). У 2 пациентов зафиксировано неприживление трансплантата (оба пациента с Х-ЛПС 2-го типа, получившие ТГСК от гаплоидентичного родственного донора) и 1 пациент умер на ранних

Рисунок 1

Варианты ПИД с ГФЛГ у пациентов, которым была выполнена ТГСК с TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплецией

Figure 1

Patients with various forms of genetic HLH (received hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺ graft depletion

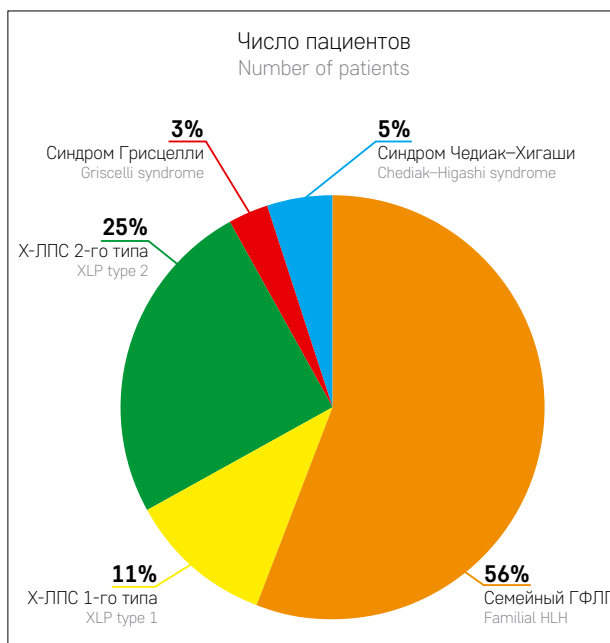


Таблица 3

Кондиционирование пациентов с ГФЛГ

Table 3

The conditioning regimens in patients with HLH

Режим кондиционирования The conditioning regimens	Число пациентов, n Number of patients, n
Треосульфат 36 или 42 мг/м ² + мелфалан 140 мг/м ² Treosulfan 36 or 42 g/m ² + Melphalan 140 mg/m ²	9
Треосульфат 36 или 42 мг/м ² + тиотепа 10 мг/кг Treosulfan 36 or 42 g/m ² + Thiotepa 10 mg/kg	18
Треосульфат 36 или 42 мг/м ² Treosulfan 36 or 42 g/m ²	9
Флударабин 150 мг/м ² Fludarabine 150 mg/m ²	36
Кроличий АТГ 5 мг/кг Rabbit ATG 5 mg/kg	34
Лошадиный АТГ 90 мг/кг Horse ATG 90 mg/kg	1
Алемтузумаб 1 мг/кг Alemtuzumab 1 mg/kg	1
Ритуксимаб 100 мг/м ² Rituximab 100 mg/m ²	32
Такролимус или циклоспорин А Tacrolimus or Cyclosporine A	27
Альтернативные режимы Alternative regimens	2
Без профилактики No prophylaxis	7

сроках (15-й день после ТГСК) до верификации приживления и возможности оценки функции трансплантата.

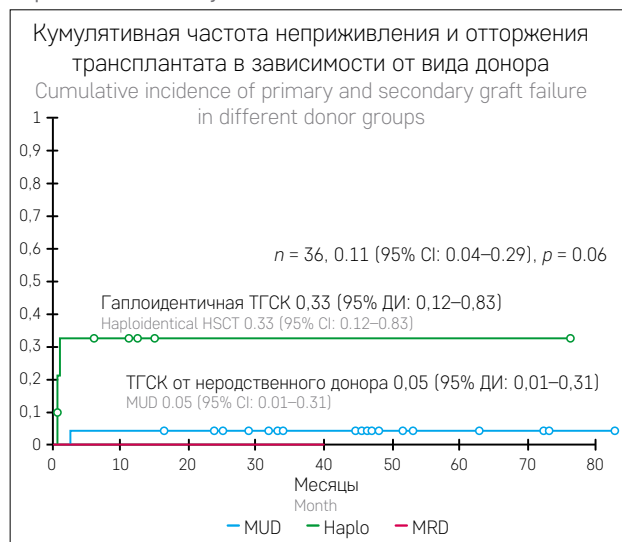
Кумулятивная вероятность первичного неприживления и отторжения трансплантата у 36 пациентов составила 0,11 (95% ДИ: 0,04–0,29), у пациентов после ТГСК от гаплоидентичных доноров –

Рисунок 2

Кумулятивная вероятность неприживления или отторжения трансплантата после ТГСК от неродственного ($n = 23$), родственного ($n = 3$) и гаплоидентичного родственного ($n = 10$) доноров

Figure 2

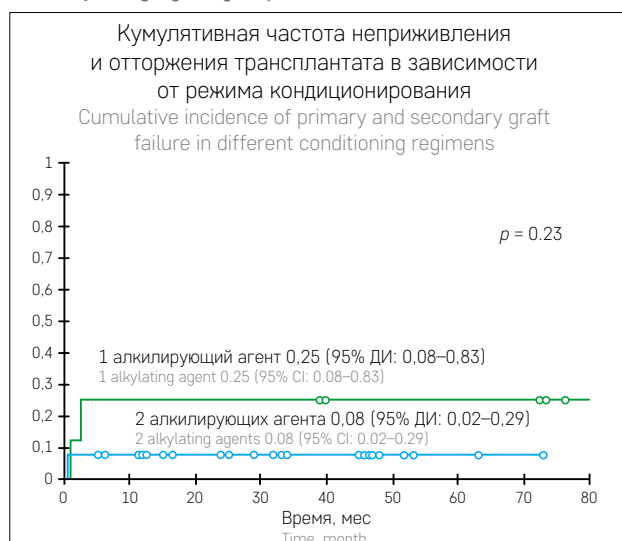
The cumulative incidence of primary and secondary graft failure after HSCT from matched unrelated donors (MUD; $n = 23$), matched related donor (MRD; $n = 3$), and haploidentical family ($n = 10$) donors

**Рисунок 3**

Кумулятивная вероятность первичного неприживления и отторжения трансплантата при использовании 1 (треосульфат, $n = 9$) и 2 (треосульфат + мелфалан/тиотепа, $n = 27$) алкилирующих агентов в кондиционировании

Figure 3

The cumulative incidence of primary and secondary graft failure after different conditioning regimens: two alkylating agents group (treosulfan + melphalan or thiotepa, $n = 27$), one alkylating agent group (treosulfan, $n = 9$)



0,33 (95% ДИ: 0,12–0,83), после ТГСК от неродственных доноров – 0,05 (95% ДИ: 0,01–0,31), после ТГСК от полностью совместимых родственных доноров случаев отторжения и неприживления не зафиксировано, $p = 0,06$ (рисунки 2).

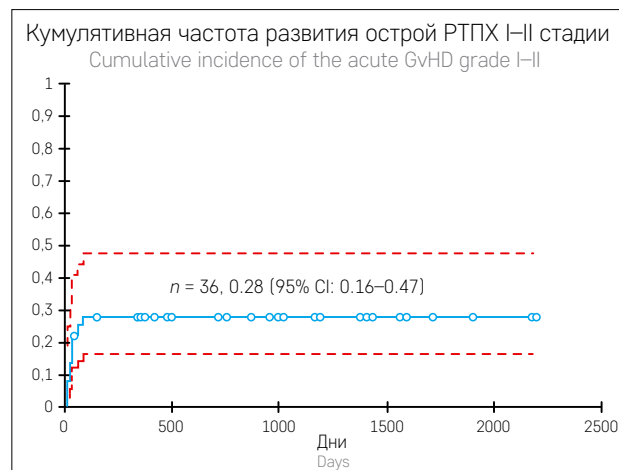
Частота неприживления или отторжения трансплантата при применении 2 алкилирующих агентов

Рисунок 4

Кумулятивная вероятность развития острой РТПХ I–II стадии у пациентов с ГФЛГ после ТГСК с TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ -деплецией

Figure 4

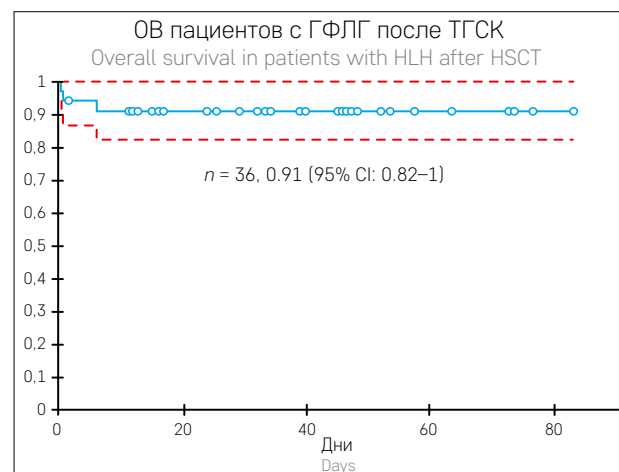
The cumulative incidence of acute “graft versus host” disease (GvHD) grade I–II in patients with HLH after HSCT with TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ graft depletion

**Рисунок 5**

ОВ пациентов с ГФЛГ после ТГСК с TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ -деплецией

Figure 5

Overall survival in patients with HLH after HSCT with TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ graft depletion



составила 0,08 (95% ДИ: 0,02–0,29) против 0,25 (95% ДИ: 0,08–0,83) с 1 алкилирующим агентом $p = 0,23$ (рисунки 3).

Кумулятивная вероятность развития ЦМВ-вириемии составила 0,27 (95% ДИ 0,15–0,47), ЗБВ-вириемии – 0,06 (95% ДИ: 0,02–0,25).

Кумулятивная вероятность острой РТПХ I–II стадии составила 0,28 (95% ДИ: 0,16–0,47), у пациентов преимущественно отмечалось поражение кожи. РТПХ II стадии наблюдалась только у 2 (6%) пациентов, а случаев острой РТПХ III и IV стадии выявлено не было. Хроническая лимитированная РТПХ констатирована у 2 пациентов (рисунки 4).

ОВ среди всей группы пациентов достигла 0,91 (95% ДИ: 0,82–1) (рисунки 5). ОВ после ТГСК от

гаплоидентичного родственного донора составила 0,79 (95% ДИ: 0,52–1), после ТГСК от неродственного донора – 0,96 (95% ДИ: 0,87–1), а после ТГСК от совместимого родственного донора все пациенты живы, $p = 0,33$.

При применении в кондиционировании 2 алкилирующих агентов (треосульфат + тиотепа или мелфалан) ОВ составила 0,92 (95% ДИ: 0,82–1), у группы пациентов с 1 алкилирующим агентом (треосульфат) – 0,89 (95% ДИ: 0,68–1), $p = 0,75$.

Основной причиной смерти у всех 3 умерших пациентов являлась полиорганная недостаточность в результате инфекций, вызванных такими видами бактерий, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, на фоне гипофункции трансплантата. Два пациента умерли в раннем посттрансплантационном периоде (до +30-х суток после ТГСК) в связи с тяжелым инфекционным поражением на фоне аплазии кроветворения, 1 пациентка умерла через 6 мес после трансплантации вследствие инфекционных осложнений на фоне аплазии кроветворения, вызванной ЦМВ-инфекцией.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на наличие множества эффективных препаратов, позволяющих добиться ремиссии заболевания, единственным куративным методом для генетически обусловленного ГФЛГ является проведение аллогенной ТГСК.

Основными проблемами при проведении ТГСК у данной группы пациентов являются токсические осложнения, которые могут преобладать в зависимости от выбора кондиционирования, типа донора и подхода к процессингу трансплантата.

В нашем исследовании было оценено 36 пациентов с генетически обусловленными формами ГФЛГ, которым проведена аллогенная ТГСК с кондиционированием на основе треосульфата, а в качестве процессинга трансплантата выбрана $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ -деплеция.

Приживление трансплантата констатировано у 92% пациентов, что соответствует результатам в нескольких других группах исследований, где данный показатель варьировал от 83 до 100% [20]. Медиана приживления лейкоцитарного ростка на +13-й день была аналогична исследованию A. Bertaina и соавт. [21] и лишь незначительно отличалась от результатов, опубликованных R. Shah [22], где медианой являлся +15-й день. Сроки приживления в данной когорте пациентов не отличались от сроков приживления во всей группе больных ПИД, трансплантированных в нашей клинике, что было опубликовано ранее в работе A. Laberko и соавт. [17].

Частоты развития РТПХ II–IV стадии и хронической РТПХ являются важными результатами оценки эффективности ТГСК. Применение $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ -деплеции в нашей работе значительно снизило риски РТПХ по сравнению с другими исследованиями, несмотря на большое число ТГСК от гаплоидентичных доноров. Частота РТПХ II стадии составила лишь 6% ($n = 2$), РТПХ III и IV стадии ни у одного пациента не зарегистрирована, а хроническая РТПХ выявлена у 2 больных. В работе C. Messina и соавт. [23] риск развития РТПХ > II стадии составил более 30%, в исследовании K. Baker и соавт. [24] этот показатель превышал 40%. Применение посттрансплантационной схемы профилактики РТПХ не влияло на частоту ее возникновения, что коррелирует с данными, опубликованными ранее [17, 21].

Миелоаблативное кондиционирование на основе бусульфана долгое время считалось стандартом у пациентов с ГФЛГ. Снижение выживаемости пациентов, как правило, ассоциировалось с тяжелыми токсическими эффектами такого подхода. В работе R. Marsh и соавт. [25] впервые описано использование кондиционирования со сниженной интенсивностью у 26 пациентов на основе мелфалана – выживаемость возросла до 92%, но оцененная в дальнейшем бессобытийная выживаемость не превышала 70%, а среди пациентов с Х-ЛПС 2-го типа ОВ составила лишь 57%.

В нашем исследовании применялось кондиционирование на основе треосульфата, в некоторых случаях в сочетании со вторым алкилирующим препаратом. ОВ в исследуемой группе составила 91%, причем в группах с 1 и 2 алкиляторами эти результаты были схожи – 89% и 92% соответственно. В то же время частота первичного неприживления или отторжения трансплантата при использовании 1 алкилирующего агента (треосульфата) оказалась выше – 8% против 25%.

Высокая эффективность аналогичного подхода описана в работе K. Lehmberg и соавт. [26]. В исследование включены 19 пациентов, медиана наблюдения составила 16 мес, ОВ составила 100%, но у 2 (12,5%) из 16 больных констатировано отторжение трансплантата, у 6 – значительное снижение общего химеризма, в связи с чем использовались дополнительные технологии (в том числе инфузии донорских лимфоцитов) для восстановления функции трансплантата.

При сравнении с результатами протокола HLH-94 в исследовании H. Trottestam и соавт. [9] получены схожие данные о более высоком уровне ОВ при ТГСК от HLA-совместимого родственного (74%) и HLA-совместимого неродственного (76%) доноров в отличие

от частично совместимого родственного (61%) и гаплоидентичного родственного (43%) доноров [27]. Применение TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплеции по результатам проведенного нами анализа позволило увеличить ОВ во всех группах, а в случае ТГСК от гаплоидентичного родственного донора – почти в 2 раза (43% против 79%).

Трансплантационная смертность в нашей группе составила 8,3% ($n = 3$), что значительно ниже по сравнению с ранее опубликованными данными, где этот показатель достигал 50% [1, 9–11, 24]. Все 3 летальных исхода ассоциированы с инфекционными осложнениями.

По результатам нашего исследования при TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплеции вероятность реактивации ЦМВ не превышала 27%. В исследовании, опубликованном R. Rowe и соавт. [28], в качестве *in vivo* деплеции использовался алектумаб и частота реактивации достигала 42%. ЦМВ-виремия при применении алектумаба в кондиционировании у пациентов с ГФЛГ в исследовании R. Marsh и соавт. достигла 32% [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новые технологии, увеличивающие безопасность кондиционирования, а также современные методы подготовки трансплантата, безусловно, способствуют улучшению выживаемости пациентов после ТГСК. Одной из наиболее серьезных проблем аллогенной ТГСК является высокий риск трансплантационной смертности и развития тяжелой РТПХ. Внедрение технологии TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплеции трансплантата достаточно эффективно помогает контролировать эти проблемы, в том числе у пациентов с различными формами ГФЛГ.

Первичное неприживление и отторжение трансплантата в нашем исследовании остается не до конца решенным вопросом, в первую очередь для пациентов с Х-ЛПС 2-го типа, трансплантируемых от гаплоидентичных родственных доноров.

Одной из наиболее значимых проблем в нашем исследовании являются вирусные осложнения. Высокая частота ЦМВ является аргументом для отработки новых методов ее профилактики и лечения после ТГСК. В настоящее время активно исследуются технологии использования клеточных препаратов, полученных с помощью культивации или селекции Т-клеток со специфическими узконаправленными патогенспецифическими характеристиками [29–31].

Эффективность и безопасность ТГСК при ГФЛГ на платформе иммуномагнитной TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплеции от альтернативных, в том числе гаплоидентичных, доноров открывает новые перспективы для пациентов. Важным аргументом в пользу развития технологий гаплоидентичной ТГСК является неотложная доступность такого донора для повторных донаций, нередко необходимых для посттрансплантационной клеточной терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kantulaeva A.K. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5962-1264>
 Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>
 Gutovskaya E.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3800-8927>
 Kozlovskaya S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1754-1220>
 Radygina S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7696-1153>
 Laberko A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2354-2588>
 Livshits A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-0507>
 Shelikhova L.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>
 Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

1. Henter J.I., Horne A., Aricó M., Egeler R.M., Filipovich A.H., Imashuku S., et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48 (2): 124–31. DOI: 10.1002/pbc.21039
2. Janka G.E., Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes – an update. *Blood Rev* 2014; 28 (4): 135–42. DOI: 10.1016/j.blre.2014.03.002
3. Ehl S., de Saint Basile G. Chapter 20 – Genetic Diseases Predisposing to HLH. Sullivan K.E., Stiehm E.R., eds. *Stiehm's Immune Deficiencies*, Academic Press; 2014: 437–60.
4. George M.R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014; 5: 69–86.
5. Janka G.E., Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 605–11.
6. Rosado F.G., Kim A.S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol* 2013; 139 (6): 713–27.
7. Fischer A., Cerf-Bensussan N., Blanche S., Le Deist F., Bremond-Burns C., Leverger G., et al. Allogeneic bone marrow transplantation for erythrophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 1986; 108 (2): 267–70.

- DOI: 10.1016/s0022-3476(86)81002-2
8. Méresse V., Hartmann O., Vassal G., Benhamou E., Valteau-Couanet D., Brugieres L., Lemerle J., et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after high-dose busulfan-containing regimens followed by autologous bone marrow transplantation: a study in 136 children. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10 (2): 135–41.
 9. Trottestam H., Horne A., Aricò M., Egeler R.M., Filipovich A.H., Gadner H., et al. Chemoimmunotherapy for hemophagocytic lymphohistiocytosis: long-term results of the HLH-94 treatment protocol. *Blood* 2011; 118 (7): 4577–84. DOI: 10.1182/blood-2011-06-356261
 10. Ouachée-Chardin M., Elie C., de Saint Basile G., LeDeist F., Mahlaoui N., Picard C., et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006; 117 (4): e743–50. DOI: 10.1542/peds.2005-1789
 11. Cooper N., Rao K., Gilmour K., Hadad L., Adams S., Cale C. et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2006; 107 (3): 1233–6. DOI: 10.1182/blood-2005-05-1819
 12. Allen C.E., Marsh R., Shenoy S., Eapen M., Pulsipher M.A.; Reduced-intensity conditioning for hematopoietic cell transplant for HLH and primary immune deficiencies. *Blood* 2018; 132 (13): 1438–51.
 13. Handgretinger R., Zugmaier G., Henze G., Kreyenberg H., Lang P., von Stackelberg A. Complete remission after blinatumomab-induced donor T-cell activation in three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2011; 25 (1): 181–4.
 14. Vantourout P., Hayday A. Six-of-the-best: unique contributions of $\gamma\delta$ T cells to immunology. *Nat Rev Immunol* 2013; 13 (2): 88–100.
 15. Lynch B.A., Vasef M.A., Comito M., Gilman A.L., Lee N., Ritchie J., et al. Effect of *in vivo* lymphocyte-depleting strategies on development of lymphoproliferative disorders in children post allogeneic bone marrow transplantation *Bone Marrow Transplant* 2003; 32 (5): 527–33. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704159
 16. Lang P., Teltschik H.M., Feuchtinger T., Müller I., Pfeiffer M., Schumm M., et al. Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family donors in paediatric leukaemia. *Br J Haematol* 2014; 165 (5): 688–98.
 17. Laberko A., Sultanova E., Maschan M., Maschan A., Balashov D. Mismatched related vs matched unrelated donors in TCR $\alpha\beta$ /CD19-depleted HSCT for primary immunodeficiencies. *Blood* 2019; 134 (20): 1755–63.
 18. Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N., eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th edition. Cham (CH): Springer; 2019.
 19. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., Klingemann H.G., Beatty P., Hows J., Thomas E.D. 1994 consensus conference on AGVHD grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 825–8.
 20. Cooper N., Rao K., Gilmour K., Hadad L., Adams S., Cale C., et al. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2006; 107 (3): 1233–6. DOI: 10.1182/blood-2005-05-1819
 21. Bertaina A., Merli P., Rutella S., Pagliara D., Bernardo M.E., Masetti R., et al. HLA haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta$ T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood* 2014; 124: 822–6.
 22. Shah R.M., Elfeky R., Nademi Z., Qasim W., Amrolia P., Chiesa R., et al. T-cell receptor $\alpha\beta$ (+) and CD19(+) cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (4): 1417–26.e1.
 23. Messina C., Zecca M., Fagioli F., Rovelli A., Prete A., Locatelli F. Outcomes of Children with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Given Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Italy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (6): 1223–31.
 24. Baker K.S., Filipovich A.H., Gross T.G., Grossman W.J., Hale G.A., Hayashi R.J., et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42 (3): 175–80. DOI: 10.1038/bmt.2008.133
 25. Marsh R.A., Allen C.E., McClain K.L., Weinstein J.L., Kanter J., Skiles J., Jordan M.B. Salvage therapy of refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis with alemtuzumab. *Pediatric Blood Cancer* 2012; 60 (1): 101–9.
 26. Lehmborg K., Albert M.H., Beier R., Schulz A., Stachel D., Woessmann W., et al. Treosulfan-based conditioning regimen for children and adolescents with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematologica* 2014; 99 (1): 180–4.
 27. Henter J.I., Samuelsson-Horne A., Arico M., Egeler R.M., Elinder G., Filipovich A.H., et al. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100 (7): 2367–73. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0172
 28. Rowe R.G., Guo D., Lee M., Margossian S., London W.B., Lehmann L. Cytomegalovirus Infection in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors for Primary Infection and Cases of Recurrent and Late Infection at a Single Center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (7): 1275–83.
 29. Богоявленская А.А., Лаберко А.Л., Шелихова Л.Н. Герпесвирусные инфекции у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с TCR $\alpha\beta$ и CD19 деплецией: факторы риска и прогноз. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (1): 10–21.
 30. Балашов Д.Н., Трахтман П.Е., Скоробогатова Е.В., Скворцова Ю.В., Шпицына И.П., Масчан А.А. Факторы риска цитомегаловирусной инфекции у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология* 2010; 4: 20–6.
 31. Благоев С.Л., Шелихова Л.Н., Балашов Д.Н. Применение профилактических инфузий CD45RA-деплементированных донорских лимфоцитов у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток с TCR $\alpha\beta$ - и CD19-деплецией по поводу заболеваний незлокачественной природы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (3): 9–21.

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 12.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-46-53

Влияние различных доз бусульфана в режимах кондиционирования на исход аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с острым миелобластным лейкозом

О.В. Паина, Ж.З. Рахманова, П.В. Кожокар, А.С. Фролова, Л.А. Цветкова,
К.А. Екушов, И.В. Маркова, Т.Л. Гиндина, А.Л. Алянский, И.М. Бархатов,
Е.В. Семенова, Л.С. Зубаровская, **Б.В. Афанасьев**

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Контактная информация:

Паина Олеся Владимировна,
канд. мед. наук, врач-гематолог,
заведующая отделением трансплантации
костного мозга для детей №1 НИИ ДОГиТ
им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.
Адрес: 197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6–8
E-mail: paina@mail.ru

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является потенциально излечивающей терапией для детей, страдающих острым миелобластным лейкозом (ОМЛ). Выбор оптимального режима кондиционирования (РК) в соответствии с критерием «эффективность–токсичность» особенно актуален для детей и подростков. Бусульфан – основа РК при алло-ТГСК, однако сравнение миелоаблативных РК (МАК) и РК со сниженной интенсивностью (РИК) в нескольких исследованиях продемонстрировало противоречивые результаты по частоте рецидивов и токсичности. В связи с этим актуально исследование влияния различных доз бусульфана (Бу) на результаты алло-ТГСК. Цель исследования: оценить влияние различных доз Бу на общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость, частоту токсических осложнений III–IV степени и острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) III–IV степени, раннюю трансплантационную летальность (ТЛ) и частоту первичного неприживания трансплантата (ПНТ) у детей и подростков с ОМЛ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В исследование были включены 110 пациентов с ОМЛ, медиана возраста 9 (1–19) лет, которым была проведена алло-ТГСК с кондиционированием на основе Бу (перорально и внутривенно) в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой с 2002 по 2018 г. Пациенты были разделены на 3 группы: Бу1 – получавшие Бу в дозе 8–10 мг/кг, $n = 34$ (31%); Бу2 – 12 мг/кг, $n = 35$ (32%); Бу3 – > 12 мг/кг, $n = 41$ (37%). В группе Бу1 препарат сочетали с флударабином (Флу) у 31 (91%) ребенка и циклофосфамидом (ЦФ) – у 3 (9%); в группе Бу2 – с Флу у 12 (34%) детей, ЦФ – у 7 (20%) и другими агентами – в 16 (46%) случаях; в группе Бу3 – с ЦФ у 32 (78%), Флу – у 7 (17%) и другими агентами – у 2 (5%) детей ($p < 0,001$). У реципиентов группы Бу2 чаще использовали в профилактике ОРТПХ посттрансплантационный ЦФ (69% против 44% в Бу1 против 29% в Бу3, $p = 0,003$) и больше гаплоидентичных трансплантаций (51% против 29% в Бу1 против 15% в Бу3, $p = 0,003$). Полная ремиссия на момент ТГСК зафиксирована у 79% пациентов группы Бу1, 49% – группы Бу2, 61% – группы Бу3 ($p = 0,02$). ОВ, БРВ, а также ранняя ТЛ были рассчитаны, используя метод Каплана–Мейера. Частота ПНТ, токсичности и ОРТПХ III–IV степени была установлена с помощью критериев Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса. Приживление трансплантата достигнуто у 95 (86%) пациентов. ПНТ диагностировано у 5 (15%) больных из группы Бу1, 6 (17%) из группы Бу2 и 4 (10%) из группы Бу3 ($p = 0,7$). Медиана наблюдения составила 2 года для групп Бу1 и Бу3, 1 год – для группы Бу2. ОВ не отличалась в группах: Бу1 – 59% против Бу2 – 60% против Бу3 – 51% ($p = 0,7$). ОВ пациентов с ремиссией перед ТГСК составляла 70% в группе Бу1, 82% – в группе Бу2, 60% – в группе Бу3 ($p = 0,3$) и 14%, 39% и 38% соответственно для пациентов с прогрессией заболевания (ПЗ) на момент алло-ТГСК ($p = 0,5$). БРВ составила 74% в группе Бу1, 82% – в группе Бу2, 64% – в группе Бу3 у пациентов с ремиссией заболевания ($p = 0,4$); 43%, 39% и 38% соответственно у пациентов с ПЗ ($p = 0,9$). Медиана БРВ также была одинаковой для пациентов с ПЗ: 4 мес в группе Бу1, 5 мес в группах Бу2 и Бу3 ($p = 0,9$) и не была достигнута для пациентов с ремиссией перед ТГСК. Токсичность, связанная с РК, III–IV степени наблюдалась у 35% пациентов в группе Бу1, 29% – в группе Бу2, 54% – в группе Бу3 ($p = 0,04$). Мукозит и токсический гепатит встречались чаще других. Синдром синусоидальной обструкции наблюдался у 8 пациентов: 4 (11%) в группе Бу2, 3 (7%) в группе Бу3 и 1 (3%) в группе Бу1, которые ранее получали гемтузумаб озогамизин ($p = 0,4$). Большинство пациентов с данным осложнением (3/5) имели ПЗ на момент алло-ТГСК. Не было различий в кумулятивной частоте ОРТПХ II степени (15% в группе Бу1 против 14% в группе Бу2 против 10% в группе Бу3, $p = 0,8$). ОРТПХ III–IV степени наблюдалась чаще в группе Бу3 (34%), чем в группах Бу1 (18%) и Бу2 (17%) ($p = 0,09$). ТЛ до Д+100 также была выше в группе Бу3 (15%), чем в группах Бу2 (6%) и Бу1 (0%) ($p = 0,05$). ОВ и БРВ после алло-ТГСК у детей с ОМЛ, получивших алло-ТГСК в одинаковом статусе болезни не были ассоциированы со значительными различиями в зависимости от дозы Бу в РК. Однако более высокая доза Бу может способствовать увеличению частоты токсичности III–IV степени ($p = 0,04$), ОРТПХ III–IV степени ($p = 0,09$) и повысить раннюю ТЛ ($p = 0,05$).

Ключевые слова: бусульфан, миелоаблативный режим кондиционирования, дети, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острый миелобластный лейкоз

Паина О.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 46–53.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-46-53

The influence of various doses of busulfan in conditioning regimes on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute myeloid leukemia

O.V. Paina, Z.Z. Rakhmanova, P.V. Kozhokar, A.S. Frolova, L.A. Tsvetkova, K.A. Ekushov, I.V. Markova, T.L. Gindina, A.L. Alyansky, I.M. Barkhatov, E.V. Semenova, L.S. Zubarovskaya, **B.V. Afanasyev**

R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation, I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a potentially curative therapy for patients with acute myeloid leukemia (AML). The conditioning regimen administered for this patient based on busulfan (Bu) combined with cyclophosphamide (Cy), fludarabine (Flu) or some other agents. Comparisons of myeloablative conditioning (MAC) versus reduced intensity conditioning (RIC) have demonstrated a various results between relapse and toxicity in a few reports. We suppose, that dose intensity of Bu across regimens may affect treatment outcomes. Aim of this retrospective study was to evaluate the impact dose of busulfan to overall survival (OS), transplant-related mortality (TRM), relapse-free survival (RFS), toxicity, the incidence of primary graft failure and acute "graft versus host" disease (GvHD) in transplantation in children and adolescents with AML. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. We analyzed 110 AML pediatric patients with the median age 9 (range 1–19) y.o., who underwent first allo-HSCT with Bu based conditioning in R.M. Gorbacheva Memorial Institute from 2002 to 2018. Patients were divided into 3 groups: Bu1 – patients, who received Bu at the dose 8–10 mg/kg, $n = 34$ (31%), in Bu2 – dose of Bu was 12 mg/kg, $n = 35$ (32%), in Bu3 – dose of Bu was > 12 mg/kg, $n = 41$ (37%). In Bu1 Bu was combined with Flu in 31 (91%) pts and Cy in 3 (9%); in Bu2 – with Flu in 12 (34%), Cy in 7 (20%) and other agents in 16 (46%); in Bu3 – with Cy in 32 (78%), with Flu in 7 (17%) and other agents in 2 pts (5%) ($p < 0.001$). Patients in Bu2 received more Cy based GvHD prophylaxis regimens (69% vs 44% in Bu1, vs 29% in Bu3, $p = 0.003$) and more haplo grafts (51% vs 29% in Bu1, vs 15% in Bu3, $p = 0.003$). The complete remission at the HSCT was observed in 79 % in Bu1, 49% in Bu2, 61% in Bu3 ($p = 0.02$). Probabilities of OS, RFS, TRM were estimated by using the Kaplan–Meier method. Incidence of toxicity, acute GvHD and primary graft failure – by using Mann–Whitney U-test. Transplant engraftment was achieved in 95 (86%) of patients. Graft failure occurs in the 5 patients of Bu1 group (15%), in the 6 pts of Bu2 (17%) and in the 4 pts of Bu3 (10%) ($p = 0.7$). Median follow-up was 2 years for Bu1 and Bu3, 1 year for Bu2. Two-year OS was similar (Bu1 = 59% vs Bu2 = 60% vs Bu3 51%, $p = 0.7$). Two-year OS of pts with CR before HSCT was 70% in Bu1, 82% in Bu2, 60% in Bu3, $p = 0.3$ and 14%, 39%, 38% for pts with progression disease (PD), respectively ($p = 0.5$). Two-year RFS was 74% in Bu1, 82% in Bu2, 64% in Bu3 at CR ($p = 0.4$); 43%, 39% and 38% in pts with progression, respectively ($p = 0.9$). Median of RFS were also similar for the pts in PD (4 months in Bu1, 5 months in Bu2 and Bu3, $p = 0.9$) and not achieved for pts at CR. Drug related toxicity grade III–IV 4 experienced in 35% pts in Bu1, 29% in Bu2, in 54% in Bu3 ($p = 0.04$). Mucositis and toxic hepatitis were the most common adverse events. Sinusoidal obstruction syndrome (SOS) experienced in 8 pts from different group: 4 from Bu2 (11%), 3 from Bu3 (7%) and only pts from Bu1 (3%) with previously treated of inotuzumab ($p = 0.4$). The most pts with VOD (3/5) had PD at the HSCT. Cumulative incidence of acute GvHD grade 2 (15% vs 14% vs 10%, $p = 0.8$) were not different. Acute GvHD grade III–IV was observed a bit more often in Bu3 (34%), than in Bu1 (18%) and Bu2 (17%) ($p = 0.09$). TRM up to D+100 was also higher in Bu3 (15%), than in Bu2 (6%) and Bu1 (0%) ($p = 0.05$). The transplant results of children with similar disease status of AML, received MAC or RIC conditioning with various dose of Bu, were not associated with significant differences in overall outcomes. The higher dose Bu may increase incidence of toxicity grade III–IV ($p = 0.04$) and acute GvHD grade III–IV ($p = 0.09$) with increasing of early TRM ($p = 0.05$).

Key words: busulfan, myeloablative conditioning, children, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, acute myeloid leukemia

Paina O.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 46–53.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-46-53

Применение интенсивной комбинированной химиотерапии у детей и подростков с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) приводит к успешным результатам лечения в 52–75% случаев, однако 30% пациентов развивают рецидив заболевания [1–4]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является наиболее перспективной терапевтической опцией, направленной на излечение больных высокой группы риска, выбор режима кондиционирования (РК), а также эффективный контроль иммунологической реакции «трансплантат против лейкоза» играют важную роль в снижении частоты рецидивов ОМЛ и трансплантационной летальности (ТЛ) [5]. Хотя педиатрические пациенты с ОМЛ, как правило, получают схемы миелоаблативного кондиционирования (МАК), основанные на тотальном облучении тела или бусульфана (Бу), оптимального режима подготовки на данный момент не разработано. Применение МАК

с тотальным облучением тела связано с поздними осложнениями, которые проявляются в виде задержки роста, нейрокогнитивных расстройств, катаракты, гипотиреоза, эндокринной дисфункции, бесплодия и значительно повышенного риска вторичных злокачественных новообразований [6, 7]. Бу-содержащие МАК также могут приводить к некоторым из перечисленных осложнений, однако их частота значительно ниже [7–10].

В течение многих лет стандартной схемой кондиционирования, назначаемой для пациентов с ОМЛ, был Бу-содержащий МАК в сочетании с высокими дозами циклофосфамида (ЦФ). Несмотря на достижение хороших результатов приживления трансплантата, этот режим приводит к высоким показателям токсичности, включая синдром синусоидальной обструкции до 20–50% и геморрагического цистита от 5 до 15% [11–13]. Замена ЦФ на флударабин (Флу), аналог нуклеозида с мощными иммуносупрес-

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 12.05.2020

Accepted 18.05.2020

Correspondence:

Olesya V. Paina, Cand. of Sci. (Med.),
Hematologist, Head of the 1st Pediatric
Transplant Department at
R.M. Gorbacheva Memorial Research
Institute of Children Oncology,
Haematology and Transplantation,
I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State
Medical University, Ministry of Healthcare
of Russian Federation.
Address: Russia, 197022, Saint
Petersburg, Lva Tolstogo st., 6–8
E-mail: paina@mail.ru

сивными свойствами и антилейкемической активностью в стандартном МАК, привела к снижению токсичности и улучшению результатов алло-ТГСК у взрослых пациентов [14–18]. Имеется небольшое количество опубликованных исследовательских работ по сравнению этих 2 режимов у детей [19, 20]. Несмотря на отсутствие исследовательской литературы, опыт применения МАК с заменой ЦФ у взрослых побудил несколько педиатрических центров использовать режим подготовки с включением Флу. Ретроспективный анализ сравнения Бу-содержащих РК (с включением Флу против ЦФ) перед алло-ТГСК, включивший 1781 пациента, выполнен в 2018 г. исследовательской группой во главе с А.С. Harris. Пациентов с незлокачественными и злокачественными гематологическими заболеваниями анализировали отдельно. Опубликованы следующие результаты: смертность была сопоставима для детей с незлокачественными заболеваниями в обеих группах. Более низкая частота синдрома синусоидальной обструкции ($p = 0,04$), геморрагического цистита ($p = 0,04$) и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хрТПХ) наблюдалась в группе с Флу по сравнению с ЦФ, но при многофакторном анализе четкой закономерности выявить не удалось. У пациентов со злокачественными гематологическими заболеваниями не было никаких различий в частоте трансплантационной токсичности ($p = 0,46$), ТЛ ($p = 0,15$), рецидивов ($p = 0,15$) и неприживлений ($p = 0,12$). По результатам исследования был сделан вывод о сопоставимости результатов алло-ТГСК при использовании Флу в комбинации с Бу, однако пациенты, развившие рецидив после трансплантации, имеют ниже уровень выживаемости [20].

Бу является цитотоксическим алкилирующим агентом, который широко используется в РК в педиатрической практике в целях подготовки к алло-ТГСК. Площадь под фармакологической кривой (AUC) или ее аналог, установившаяся концентрация наилучшим образом описывают взаимосвязь между фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами Бу. Увеличение частоты осложнений, таких как веноокклюзионная болезнь печени, при высоких значениях AUC в сочетании с возрастающей частотой неприживлений при более низких значениях AUC привело к общему принятию целевого диапазона AUC от 900 до 1500 мкмоль/мин при измерении каждые 6 ч и 3600–6000 мкмоль/мин при измерении каждые 24 ч [21, 22]. Считается, что миелоаблативный «предел дозы» перорального Бу составляет 16 мг/кг, суммарно разделенный на 4 приема, который был установлен исследовательской группой P.J. Tutschka и соавт. в 1987 г. [23], а разграничения в порядках интенсивности РК предложены A. Bacigalupo и соавт. в 2009 г. [24]. Таким образом, миелоаблативный,

включая антилейкемический, эффект может быть достигнут, используя различные суммарные дозы Бу. Достаточная иммуноабляция, обеспечивающая стабильность приживления донорских клеток, может быть обеспечена при комбинации внутривенного Бу 12 мг/кг с Флу, при этом отмечается снижение токсических осложнений, связанных с РК, как это было показано в работе B.S. Andersson и соавт. на взрослой популяции больных [15]. Мы провели анализ имеющейся литературы в PubMed по запросу применения миелоаблативных доз Бу в диапазоне свыше 10–16 мг/кг суммарно в комбинации с Флу у детей. В ходе поиска не было найдено исследовательских работ, посвященных этой теме. Учитывая немногочисленные данные об эффективности РК со стандартной суммарной дозировкой Бу 16 мг/кг в сочетании с Флу у детей, была инициирована наша исследовательская работа.

Цель исследования: оценить влияние различных доз Бу на общую (ОВ) и безрецидивную (БРВ) выживаемость, частоту развития токсических осложнений III–IV степени и частоту развития тяжелой степени (III⁰–IV⁰) острой реакции «трансплантат против хозяина» (оРТПХ), раннюю ТЛ и частоту первичного неприживления трансплантата (ПНТ) у детей и подростков с ОМЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В исследование включены 110 пациентов с ОМЛ в возрасте от 1 года до 19 лет (медиана возраста 9 лет), которым была выполнена первая алло-ТГСК в период с ноября 2002 г. по сентябрь 2018 г. с РК на основе Бу в пероральной или внутривенной форме. Соотношение по полу было следующим: 43 (39%) девочки и 67 (60,9%) мальчиков. Распределение пациентов с ОМЛ по FAB-классификации было следующим: M0 – 3 (2,7%), M1 – 10 (9%), M2 – 16 (14,5%), M3 – 2 (1,9%), M4 – 19 (17,3%), M5 – 30 (27,3%), M6 – 3 (2,7%), M7 – 9 (8,2%), без указания – 17 (15,5%), смешанный фенотип – 1 (0,9%). Учитывая цитогенетические поломки, распределение больных по группам риска было следующим: стандартная группа риска – 9 (8,2%) человек, промежуточная – 31 (28,2%) больной, высокая – 37 (33,6%) реципиентов и у 33 (30%) пациентов изначально не было выполнено исследование. Статус на момент трансплантации был следующим: в 1-й и 2-й ремиссиях заболевания – 66 (60%) больных, в рецидиве или резистентном течении болезни – 44 (40%) реципиента. Алло-ТГСК выполняли от полностью совместимого по генам HLA-си-

стемы сиблинга в 14 (12,7%) случаях, полностью совместимый неродственный донор использовался у 51 (46,4%) реципиента, неполностью совместимый (9/10) неродственный донор применялся у 11 (10%) больных и алло-ТГСК от гаплоидентичного донора выполнена 34 (30,9%) пациентам. Источником трансплантата был костный мозг (КМ) у 70 (63,6%) больных, периферические стволовые клетки крови (ПСКК) использовались у 35 (31,8%) реципиентов и 5 (4,6%) человек получили комбинированный трансплантат – КМ и ПСКК (в этом случае тип донора был гаплоидентичный). При использовании гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) от гаплоидентичного донора проводилась стимуляция кроветворения донора гранулоцитарным колониестимулирующим фактором в дозе 5 мкг/кг/день в течение 3 дней, на 4-й день выполнялась миелоэкспузия КМ в условиях стерильной операционной под общим наркозом. Медиана клеточности алло-ТГСК по CD34⁺ составила при использовании гаплоидентичного донора $8,25 \times 10^6$ /кг, неродственного донора – $5,9 \times 10^6$ /кг и $3,25 \times 10^6$ /кг при использовании совместимого сиблинга. Все пациенты получили профилактику оРТПХ: с применением посттрансплантационного ЦФ в Д+3 и Д+4 в дозе 50 мг/кг/сут – 51 (46,4%) реципиент и серопротекция с применением антилимфоцитарного глобулина (АТГАМ, Пфайзер) – в 59 (53,6%) случаях. Базовую иммуносупрессивную терапию ингибиторами кальциневрина получили 104 (94,5%) пациента: на основе циклоспорина А (3 мг/кг/сут с целевой концентрацией 250 нг/мл) – 49 (44,5%) или такролимуса (0,03 мг/кг/сут с целевой концентрацией 3–5 нг/мл) в комбинации с ингибитором mTOR – сиролимусом (1 мг/м²/сут, целевая концентрация 3–5 нг/мл) и/или микофенолата мофетилата – 55 (50%). Монопрофилактика посттрансплантационным ЦФ применялась у 6 (5,5%) человек.

В целях проведения дальнейшего анализа пациенты были разделены на 3 группы: Бу1 – пациенты, получавшие Бу в дозе 8–10 мг/кг, $n = 34$ (31%), Бу2 – 12 мг/кг, $n = 35$ (32%), Бу3 – > 12 мг/кг, $n = 41$ (37%). В группе Бу1 препарат сочетали с Флу (150 мг/м²) у 31 (91%) ребенка и ЦФ (120 мг/кг) – у 3 (9%); в группе Бу2 – с Флу (150 мг/м²) у 12 (34%) детей, с ЦФ (120 мг/кг) – у 7 (20%) и с другими алкилирующими агентами – у 16 (46%); в группе Бу3 – с ЦФ (120 мг/кг) у 32 (78%) детей, с Флу (150 мг/м²) – у 7 (17%) и с другими алкилирующими агентами – у 2 (5%) детей ($p < 0,001$). У реципиентов группы Бу2 чаще использовали в профилактике оРТПХ посттрансплантационный ЦФ на Д+3 и Д+4 в дозе 50 мг/кг/сут (69% против 44% в группе Бу1 против 29% в группе Бу3, $p = 0,003$) и больше гаплоидентичных трансплантаций (51% против 29% в группе Бу1 против 15% в группе Бу3, $p = 0,003$). Полная ремиссия на момент алло-ТГСК

наблюдалась у 79% пациентов в группе Бу1, 49% – в группе Бу2, 61% – в группе Бу3 ($p = 0,02$). Медиана наблюдения за пациентами составила 60 мес. Характеристика больных представлена в таблице.

Таблица

Характеристика пациентов

Table

Characteristics of patients

Параметр Parameter	Бу1 Busulfan (Bu) 1	Бу2 Bu2	Бу3 Bu3	<i>p</i>
Число больных, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	34	35	41	
Доза Бу, мг/кг Bu dose mg/kg	8–10	12	> 12	
Статус заболевания на момент трансплантации КМ, <i>n</i> (%) Status at the moment of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), <i>n</i> (%)				
Ремиссии 1, 2 Remission 1, 2	27 (79)	17 (49)	26 (63)	
Рецидив/резистентное течение Relapse/resistant disease	7 (21)	18 (51)	15 (37)	0,02
ПК, <i>n</i> (%) Conditioning regimen, <i>n</i> (%)				
Бу/Флу Bu/fludarabine	31 (91)	12 (34)	7 (17)	
Бу/цитарабин Bu/cytarabine	2 (5)	7 (20)	32 (78)	
Бу и другие алкиляторы Bu + other agents	–	16 (46)	2 (5)	< 0,001

Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS Statistics v.17. ОБ, БРВ, а также ранняя ТЛ были рассчитаны, используя метод Каплана–Майера. Сравнение выживаемости выполняли при помощи теста log-rank, сравнительный анализ разности долей – точного теста Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Частоты ПНТ, токсичности и оРПТХ III–IV степени были установлены с помощью критериев Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса. Пациенты, живущие в ремиссии на момент анализа данных, цензурированы 01.01.2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Восстановление кроветворения. Приживление трансплантата после алло-ТГСК в исследуемой группе достигнуто в 94 (85,5%) случаях. Медиана приживления составила Д+21 (Д+10 – Д+56). Полный донорский химеризм к 30-му дню определялся у 89 (94,7%) реципиентов (более 97% клеток имеют донорское происхождение). Гипофункция трансплантата развивалась в 5 (5,3%) случаях, которая впоследствии привела к развитию рецидива ОМЛ в раннем посттрансплантационном периоде. ПНТ зафиксировано у 16 (14,5%) пациентов. При анализе ПНТ в группах Бу результаты были следующими: ПНТ констатировано у 5 (15%) пациентов группы Бу1, 6 (17%) больных группы Бу2 и 4 (10%) пациентов группы Бу3 ($p = 0,7$). Медианы приживления аллогенных ГСК в группах

были следующие: Бу1 – Д+20; Бу2 – Д+21; Бу3 – Д+19. Полный донорский химеризм к Д+30 в группе Бу1 достигнут у 29 пациентов, в группе Бу2 – у 26 больных и 3 гипопункции трансплантата, в группе Бу3 полный донорский химеризм зафиксирован в 35 случаях и 2 пациента с гипопункцией трансплантата.

Выживаемость пациентов. Медиана наблюдения за пациентами составила 5 лет. Пятилетняя ОВ в группе составила 48,2% (95% доверительный интервал: 11–69%). При анализе ОВ в зависимости от статуса болезни на момент алло-ТГСК результаты были следующими: 5-летняя ОВ в группе пациентов, получивших алло-ТГСК в 1-й и 2-й ремиссиях, – 63,2%, у реципиентов, трансплантировавшихся в рецидиве или резистентном течении болезни, – 23,8% ($p = 0,00$).

Медиана наблюдения за пациентами в зависимости от группы составила 2 года для Бу1 и Бу3, 1 год – для Бу2. Не было отмечено существенного различия в группах при анализе ОВ: Бу1 – 59%, Бу2 – 60% и Бу3 – 51% ($p = 0,7$). При разделении в группах по статусу болезни на момент алло-ТГСК уровень ОВ был несколько лучше, хотя статистической достоверности не достигнуто между группами: ОВ пациентов с ремиссией перед алло-ТГСК составляла 70% в группе Бу1, 82% – в группе Бу2, 60% – в группе Бу3 ($p = 0,3$) и 14%, 39% и 38% соответственно ($p = 0,5$) для пациентов с рецидивом или при резистентном течении болезни на момент алло-ТГСК. На рисунке 1 приведен график ОВ для пациентов в ремиссии заболевания в зависимости от дозы Бу.

При анализе БРВ в общей группе этот показатель составил 59%. При оценке БРВ в зависимости от статуса болезни на момент алло-ТГСК результаты были следующими: 74% в группе Бу1, 82% – в группе Бу2, 64% – в группе Бу3 у пациентов с ремиссией заболевания ($p = 0,4$) (рисунк 2); 43%, 39% и 38% соответственно ($p = 0,9$) у пациентов в рецидиве или при резистентном течении ОМЛ. Медиана БРВ также была одинаковой для пациентов с рецидивом или резистентным течением болезни (4 мес в группе Бу1, 5 мес – в группах Бу2 и Бу3) ($p = 0,9$) и не была достигнута для пациентов с ремиссией перед алло-ТГСК.

Оценка токсических осложнений и частоты развития оРТПХ. В целях оценки токсических осложнений, связанных с РК, была использована шкала токсичности NCI-CTCAE, версия 4.03, дополненная от 2010 г.

Анализируя токсичность III–IV степени по шкале NCI-CTCAE (версия 4.03), в общей группе этот показатель составил 40,9% ($n = 45$). При анализе токсических осложнений в зависимости от статуса болезни на момент алло-ТГСК результаты были следующими: 24,5% ($n = 27$) в 1-й и 2-й ремиссиях ОМЛ, 16,4%

Рисунок 1
ОВ после алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ в 1-й и 2-й ремиссии в зависимости от дозы Бу

Figure 1
Overall survival (OS) in patients with acute myeloid leukemia (AML) in remission 1 and remission 2 after allo-HSCT depending on Bu dose

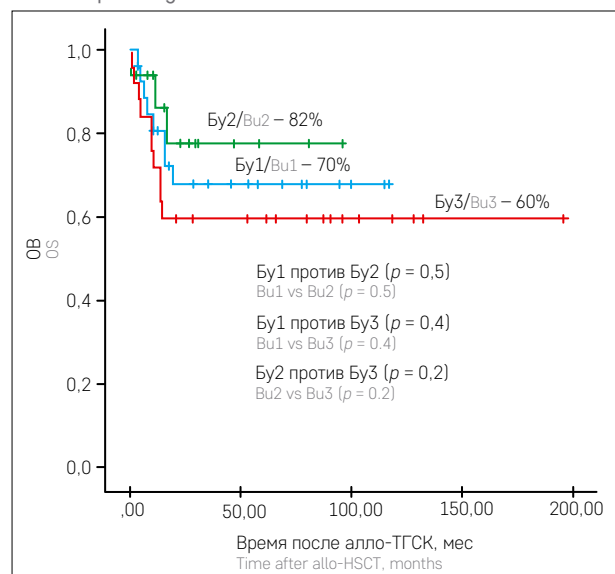
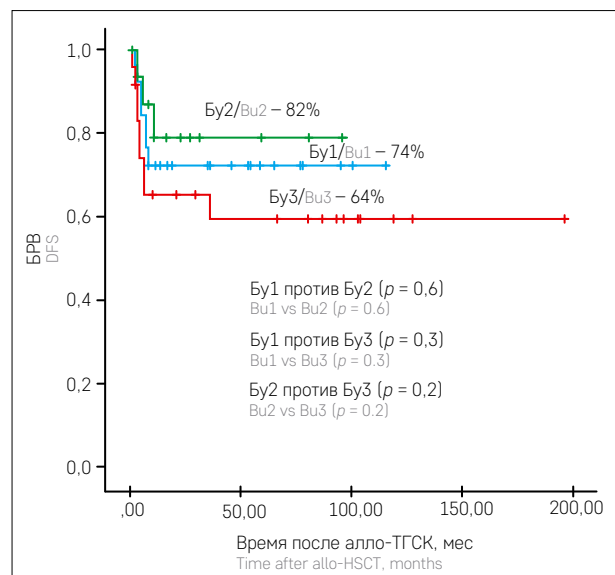


Рисунок 2
БРВ после алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ в 1-й и 2-й ремиссии в зависимости от дозы Бу

Figure 2
Disease-free survival (DFS) in patients with AML in remission 1 and remission 2 after allo-HSCT depending on Bu dose



($n = 18$) при рецидиве или резистентном течении болезни.

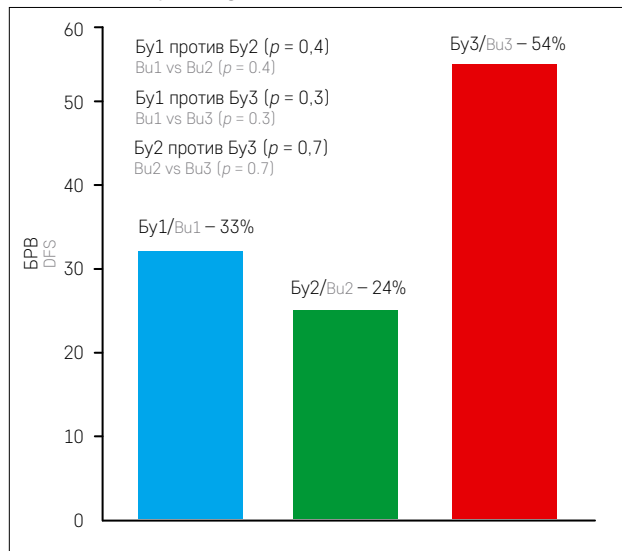
При сравнении токсических осложнений III–IV степени, связанных с РК, в зависимости от дозы Бу получено следующее: 35% пациентов в группе Бу1, 29% – в группе Бу2, 54% – в группе Бу3 ($p = 0,04$) (рисунк 3). Наиболее частыми осложнениями были гастроинтестинальная токсичность в виде мукозита желудочно-кишечного тракта и печеночная токсичность – токсический гепатит. Синдром сину-

Рисунок 3

Частота ранних (до Д+100) токсических осложнений после алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ в 1-й и 2-й ремиссии в зависимости от дозы Бу

Figure 3

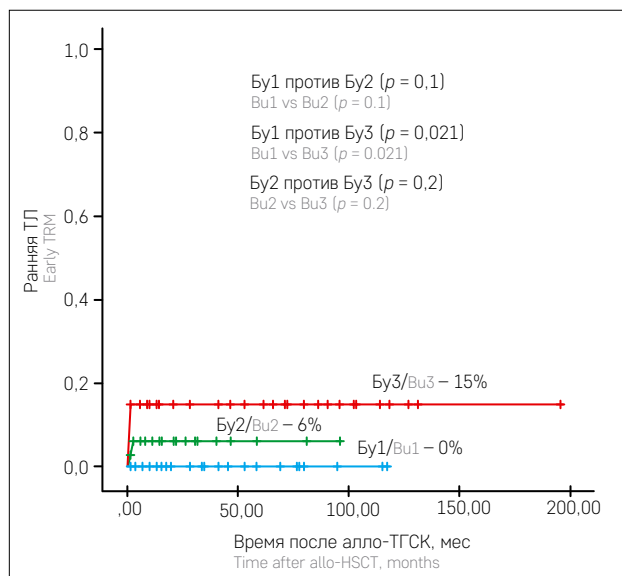
The frequency of early (up to D +100) toxic complications after allo-HSCT in patients with AML in remission 1 and remission 2 depending on Bu dose

**Рисунок 4**

Ранняя ТЛ (до Д+100) после алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ в зависимости от дозы Бу

Figure 4

Early transplant related mortality (TRM) (up to D+100) after allo-HSCT in patients with AML in remission 1 and remission 2 depending on Bu dose



соидальной обструкции наблюдался у 8 пациентов: 4 (11%) в группе Бу2, 3 (7%) в группе Бу3 и только 1 (3%) в группе Бу1, которые ранее получали специфическую терапию моноклональным антителом анти-CD33⁺ гемтузумабом озогомицином ($p = 0,4$). Большинство пациентов с данным осложнением (3/5) имели рецидив или резистентное течение болезни на момент алло-ТГСК.

Наиболее частое и жизнеугрожающее состояние при применении Бу-содержащих РК – оРТПХ.

В нашем исследовании клинически значимая оРТПХ II⁰–IV⁰ степени в общей группе составила 60,6% ($n = 57$). Тяжелые проявления иммунологического конфликта III⁰–IV⁰ степени отмечены в 26,6% ($n = 25$) случаев. При анализе частоты оРТПХ в зависимости от статуса болезни на момент алло-ТГСК показатели были следующими: 59,4% ($n = 38$) развили оРТПХ II⁰–IV⁰ степени, из них III⁰–IV⁰ степень отмечена в 23,4% ($n = 15$) случаях. В группе больных с рецидивом и резистентным течением болезни частота клинически значимой оРТПХ II⁰–IV⁰ составила 63,3% ($n = 19$), а тяжелая степень III⁰–IV⁰ – 52,6% ($n = 10$). Не было различий в кумулятивной частоте оРТПХ II⁰–IV⁰ степени в зависимости от дозы Бу: 15, 14 и 10% соответственно ($p = 0,8$). Острая РТПХ III⁰–IV⁰ степени наблюдалась чаще в группе Бу3 (34%), чем в группах Бу1 (18%) и Бу2 (17%) ($p = 0,09$).

Ранняя ТЛ до Д+100 также была выше в группе Бу3 (15%), чем в группах Бу2 (6%) и Бу1 (0%) ($p = 0,05$) (рисунок 4).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На данный момент в литературе крайне мало сведений о сравнении Бу-содержащих РК у детей и тем более не опубликованы результаты сравнительных анализов алло-ТГСК в зависимости от дозы применяемого препарата. Китайским исследователем X. Shi-Xia и соавт. в 2010 г. опубликованы результаты метаанализа взрослой популяции больных, включившего 18 исследований (3172 больных лейкемией), где показано, что МАК с применением тотального облучения тела приводит к снижению частоты рецидивов у пациентов с ОМЛ (713 пациентов в 3 исследованиях); отмечены более высокие показатели смертности, не связанной с рецидивом, у реципиентов алло-ТГСК с острым лимфобластным лейкозом, ОМЛ или хроническим миелолейкозом (2586 пациентов в 8 исследованиях) и более высокие показатели БРВ у пациентов с ОМЛ (1289 пациентов в 4 исследованиях) [25]. Недавний ретроспективный анализ исследовательской группы A. Nagler и соавт. в 2013 г. показал, что МАК на основе внутривенной формы Бу не уступает по результатам БРВ и ОВ при сравнении с МАК и тотальным облучением тела во взрослой группе пациентов с ОМЛ, и показатели смертности, не связанной с рецидивом, были схожи [26].

В области детского ОМЛ можно отметить исследование I.Y. Sisler и соавт., которые в 2009 г. показали, что применение тотального облучения тела в РК у детей в 1-й ремиссии ($n = 151$) не имеет преимуществ по сравнению с пероральным или внутривенным применением Бу [27]. Французская группа E. de Berranger и соавт. сравнила Бу-содержащий МАК и тотальное облучение тела у детей с ОМЛ

в 1-й ремиссии ($n = 26$), в исследовании выживаемость была значительно выше и лучше показатели смертности, не связанной с рецидивом ОМЛ, у реципиентов алло-ТГСК, где применялся пероральный или внутривенный Бу в миелоаблативной дозе 16 мг/кг. При этом не было сравнения в эффективности различных миелоаблативных доз Бу. В нашем исследовании показатель 5-летней ОВ в группе пациентов с ОМЛ составил 48,2%, в статусе ремиссии – 63,2%. При сравнении различных доз Бу в группе с применением миелоаблативной дозы 12 мг/кг ОВ была 80%, в то время как при 16 мг/кг этот показатель был равен 60% ($p = 0,3$). Показатели БРВ в общей группе и 1-й и 2-й ремиссиях ОМЛ составили 59% и 71,7% соответственно ($p = 0,00$). При сравнении групп БРВ составила 74% в группе Бу1, 82% – в группе Бу2, 64% – в группе Бу3 у пациентов с 1-й и 2-й ремиссиями заболевания ($p = 0,4$). Токсические осложнения, связанные с РК, статистически достоверно чаще отмечены в группе больных, где доза Бу была 16 мг/кг ($p = 0,04$). Существенное снижение частоты оРТПХ III⁰–IV⁰ степени в группе Бу2 до 17% по сравнению с группой Бу3 – 34% ($p = 0,09$) может быть связано с переходом в профилактике оРТПХ на посттрансплантационное введение ЦФ в дозе 50 мг/кг в Д+3 и Д+4. Относительно недавно стали анализироваться РК со сниженной токсичностью у детей при ОМЛ. Это обусловлено достаточным антилейкемическим эффектом и иммуночувствительностью опухолевого клона после алло-ТГСК у этой категории больных. Данные тенденции являются оправданными, такие же результаты получены в нашем исследовании при сравнении миелоаблативной дозы Бу 12 мг/кг с 16 мг/кг и Бу-содержащим РИК.

Опираясь на результаты нашего исследования, предлагается рассматривать МАК Бу-содержащий

12 мг/кг режим подготовки перед алло-ТГСК как альтернативу 16 мг/кг Бу. Вероятность достижения стойкой ремиссии заболевания с приемлемой частотой развития оРТПХ, низкой ТЛ и достаточно высокими ОВ и БРВ способствует расширению показаний к применению дозы Бу 12 мг/кг при алло-ТГСК у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование дает информацию об эффективности различных доз Бу в МАК перед алло-ТГСК для детей с ОМЛ. ОВ и БРВ в нашем исследовании не были ассоциированы со значительными различиями в дозе Бу, однако более высокая доза Бу 16 мг/кг по сравнению с 12 мг/кг может способствовать увеличению частоты тяжелых токсических осложнений III–IV степени ($p = 0,04$), оРТПХ III⁰–IV⁰ степени ($p = 0,09$) и повысить раннюю ТЛ ($p = 0,05$).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Paina O.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7263-4326>
Rakhmanova Z.Z. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3386-0942>
Kozhokar P.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5721-0207>
Frolova A.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1143-4851>
Tsvetkova L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4952-0704>
Ekushov K.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1104-6499>
Markova I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5861-7319>
Gindina T.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1302-3311>
Alyansky A.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5402-3115>
Barkhatov I.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8000-3652>
Semenova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5077-9225>
Zubarovskaya L.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
Afanasyev B.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Литература

- Gibson B.E., Wheatley K., Hann I.M., Stevens R.F., Webb D., Hills R.K., et al. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005; 19 (12): 2130–8. DOI: 10.1038/sj.leu.2403924
- Creutzig U., Zimmermann M., Lehnbecher T., Graf N., Hermann J., Niemeyer C.M., et al. Less toxicity by optimizing chemotherapy, but not by addition of granulocyte colony-stimulating factor in children and adolescents with acute myeloid leukemia: results of AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2006; 24 (27): 4499–506. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.5037
- Lange B.J., Smith F.O., Feusner J., Barnard D.R., Dinndorf P., Feig S., et al. Outcomes in CCG-2961, a Children's Oncology Group Phase 3 Trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2008; 111 (3): 1044–53. DOI: 10.1182/blood-2007-04-084293
- Tsukimoto I., Tawa A., Horibe K., Tabuchi K., Kigasawa H., Tsuchida M., et al. Risk stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27 (24): 4007–13. DOI: 10.1200/JCO.2008.18.7948
- Lodewyck T., Cornelissen J.J. Allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia: a risk-adapted approach. *Blood Rev* 2008; 22 (6): 293–302. DOI: 10.1016/j.blre.2008.03.008
- Socié G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A., Carreras E., Locasciulli A., et al. Late Effects Working Party of the European Study Group for Blood and Marrow Transplantation. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101 (9): 3373–85. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2231

7. Ferry C., Gemayel G., Rocha V., Labopin M., Esperou H., Robin M., et al. Long-term outcomes after allogeneic stem cell transplantation for children with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40 (3): 219–24. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705710
8. Michel G., Socié G., Gebhard F., Bernaudin F., Thuret I., Vannier J.P., et al. Late effects of allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: the impact of conditioning regimen without total-body irradiation: a report from the Société Française de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol* 1997; 15 (6): 2238–46. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.6.2238
9. Socié G., Curtis R.E., Deeg H.J., Sobocinski K.A., Filipovich A.H., Travis L.B., et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18 (2): 348–57. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.2.348
10. Willard V.W., Leung W., Huang Q., Zhang H., Phipps S. Cognitive outcome after pediatric stem-cell transplantation: impact of age and total-body irradiation. *J Clin Oncol* 2014; 32 (35): 3982–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2223
11. McDonald G.B. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology* 2010; 51 (4): 1450–60. DOI: 10.1002/hep.23533
12. Ozkaynak M.F., Weinberg K., Kohn D., Sender L., Parkman R., Lenarsky C. Hepatic veno-occlusive disease post-bone marrow transplantation in children conditioned with busulfan and cyclophosphamide: incidence, risk factors, and clinical outcome. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7 (6): 467–74.
13. Sencer S.F., Haake R.J., Weisdorf D.J. Hemorrhagic cystitis after bone marrow transplantation. Risk factors and complications. *Transplantation* 1993; 56 (4): 875–9.
14. Gandhi V., Plunkett W. Cellular and clinical pharmacology of fludarabine. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (2): 93–103.
15. Andersson B.S., de Lima M., Thall P.F., Wang X., Couriel D., Korbl M., et al. Once daily i.v. busulfan and fludarabine (i.v. Bu-Flu) compares favorably with i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as pretransplant conditioning therapy in AML/MDS. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14 (6): 672–84. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.009
16. Chae Y.S., Sohn S.K., Kim J.G., Cho Y.Y., Moon J.H., Shin H.J., et al. New myeloablative conditioning regimen with fludarabine and busulfan for allogeneic stem cell transplantation: comparison with BuCy2. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40 (6): 541–7. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705770
17. Liu H., Zhai X., Song Z., Sun J., Xiao Y., Nie D., et al. Busulfan plus fludarabine as a myeloablative conditioning regimen compared with busulfan plus cyclophosphamide for acute myeloid leukemia in first complete remission undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective and multicenter study. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 15. DOI: 10.1186/1756-8722-6-15
18. Russell J.A., Tran H.T., Quinlan D., Chaudhry A., Duggan P., Brown C., et al. Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8 (9): 468–76. DOI: 10.1053/bbmt.2002.v8.pm12374451
19. Bartelink I.H., van Maarseveen E.M., Gerhardt C.E., van Maarseveen E.M., de Wildt A., Versluys B., et al. Fludarabine and exposure-targeted busulfan compares favorably with busulfan/cyclophosphamide-based regimens in pediatric hematopoietic cell transplantation: maintaining efficacy with less toxicity. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (3): 345–53. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.11.027
20. Harris A.C., Boelens J.J., Ahn K.W., Fei M., Abraham A., Artz A., et al. Comparison of pediatric allogeneic transplant outcomes using myeloablative busulfan with cyclophosphamide or fludarabine. *Blood Adv* 2018; 2 (11): 1198–206. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018016956
21. Bartelink I.H., Bredius R.G., Belitser S.V., Sutorp M.M., Bierings M., Knibbe C.A.J., et al. Association between busulfan exposure and outcome in children receiving intravenous busulfan before hematologic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (2): 231–41. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.11.022
22. McCune J.S., Gibbs J.P., Slattery J.T. Plasma concentration monitoring of busulfan: does it improve clinical outcome? *Clin Pharmacokinet* 2000; 39 (2): 155–65. DOI: 10.2165/00003088-200039020-00005
23. Tutschka P.J., Copelan E.A., Klein J.P. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 1987; 70 (5): 1382–8.
24. Bacigalupo A., Ballen K., Rizzo D., et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (12): 1628–33. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.07.004
25. Shi-Xia X., Xian-Hua T., Hai-Qin X., Bo F., Xiang-Feng T. Total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulfan with cyclophosphamide as conditioning regimen for patients with leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Leuk Lymph* 2010; 51 (1): 50–60. DOI: 10.3109/10428190903419130
26. Nagler A., Rocha V., Labopin M., Unal A., Othman T.B., Campos A., et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimens: a report from the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013; 31 (28): 3549–56. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.8114
27. Sisler I.Y., Koehler E., Koyama T., Domm J.A., Ryan R., Levine J.E., et al. Impact of conditioning regimen in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with acute myelogenous leukemia beyond first complete remission: a pediatric blood and marrow transplant consortium (PBMTTC) study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (12): 1620–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.08.014
28. De Berranger E., Cousien A., Petit A., Pefault de Latour R., Galambrun C., Bertrand Y., et al. Impact on long-term OS of conditioning regimen in allogeneic BMT for children with AML in first CR: TBIpCY versus BUpCY: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (3): 382–8. DOI: 10.1038/bmt.2013.185

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 21.06.2019
Принята к печати 28.10.2019

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-54-60

Факторы бактериурии у детей и молодых пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

А.Б. Чухловин, А.А. Спиридонова, М.Д. Владовская, И.В. Казанцев, А.В. Козлов,
А.Г. Геворгян, Т.А. Быкова, Л.С. Зубаровская, **Б.В. Афанасьев**

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Контактная информация:

Чухловин Алексей Борисович,
д-р мед. наук, профессор, заведующий
лабораторией трансплантологии
НИИ детской онкологии, гематологии
и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой,
профессор кафедры гематологии,
трансфузиологии и трансплантологии
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова»
Минздрава России.
Адрес: 197022 Санкт-Петербург,
ул. Л. Толстого, 6–8
E-mail: alexei.chukh@mail.ru

Наличие бактериурии и состав микробиоты в моче являются важными показателями иммунокомпрометированных состояний. Эти параметры недостаточно изучены у пациентов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Цель настоящей работы: провести анализ частоты высеваемости культивируемой аэробной микрофлоры в образцах мочи до ТГСК и на протяжении 4 мес после нее. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Проведен анализ результатов бактериальных посевов из 734 образцов мочи, взятых у 50 пациентов с онкогематологическими и врожденными заболеваниями в возрасте от 1 до 21 года, получивших аллогенную ТГСК. Анализ проводили в 3 возрастных группах: 1–5 лет, 6–14 лет и 15–21 год. Бактериальные культуры были положительными в 37,6% посевов мочи. Чаще всего выявляли следующие микроорганизмы: *K. pneumoniae* – 95/734 (12,9%); *E. faecalis* – 90/734 (12,3%); *E. coli* – 65/734 (8,9%); *E. faecium* – 50/734 (6,8%). Установлено, что частота высеваемости *K. pneumoniae* и *E. coli* в исследованных образцах различалась по возрастным группам. Так, частота позитивных культур была значительно выше в группе детей до 5 лет. При анализе временной динамики микробиоты мочи было показано значительное снижение высеваемости *K. pneumoniae* и *E. coli* в ранние сроки (1-й месяц) после проведения кондиционирования в миелоаблативном режиме. Это можно объяснить эффективной антибактериальной профилактикой в период кондиционирования и ранние сроки после ТГСК. Показана повышенная высеваемость *K. pneumoniae* и *E. coli* в моче после ТГСК у пациентов младшего возраста (до 5 лет) по сравнению со старшими возрастными группами, существенный рост наблюдался через 2–3 мес после ТГСК, что может являться показателем резистентности данных штаммов к антибиотикотерапии, а также фактором риска инфекционной патологии других органов. Показано также достоверное повышение высеваемости *K. pneumoniae* и *E. coli* при использовании миелоаблативного режима кондиционирующей терапии, предшествующей ТГСК. Иммунотоксические эффекты цитостатической терапии при ТГСК заслуживают дальнейшего изучения, в том числе анализа биоразнообразия мочевой микробиоты с помощью ДНК-секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS). Полученные результаты могут служить обоснованием для рациональной антибактериальной терапии при проведении ТГСК.

Ключевые слова: онкогематология, дети, химиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, бактериальные культуры, бактериурия, факторы риска

Чухловин А.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 54–60
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-54-60.

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 21.06.2019
Accepted 28.10.2019

Factors of bacteriuria in children and young adults following hematopoietic stem cell transplantation

A.B. Chukhlovina, A.A. Spiridonova, M.D. Vladovskaya, I.V. Kazantsev, A.V. Kozlov, A.G. Gevorgyan, T.A. Bykova,
L.S. Zubarovskaya, **B.V. Afanasyev**

R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg

Presence of bacteriuria and urinary microbiota composition is an important index of immunocompromised conditions. These parameters are scarcely studied in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The aim of this work was to evaluate detection rates of cultured aerobic microbiota from urine samples taken by clinical indications before HSCT and within 4 months after the treatment. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. We evaluated results of bacterial cultures from 734 urine specimens taken in 50 patients with oncohematological and inborn diseases at the age ranging from 1 to 21 years who were subjected to allogeneic HSCT. The analysis was performed for 3 age groups: 1–5, 6–14, and 15–21 years old. The bacterial cultures proved to be positive with 37.6% of urine samples. The following microbes were revealed at highest rates: *K. pneumoniae*, 95/734 (12.9%); *E. faecalis*, 90/734 (12.3%); *E. coli*, 65/734 (8.9%); *E. faecium*, 50/734 (6.8%). The bacteriuria rates have shown distinct time dependence, with significantly decreased *K. pneumoniae* and *E. coli* detection at earliest terms (1st month) after myeloablative conditioning, which could be explained by effective antibacterial prophylaxis over the time of conditioning and in early posttransplant period. We have shown that the frequency of positive tests for *K. pneumoniae* and *E. coli* in these samples were different for distinct age groups, i.e., the positivity rates were significantly higher in youngest children (up to 5 years old) as compared with older age groups, being sufficiently increased 2–3 months after HSCT which may be an index of antibiotic resistance as well as a risk factor for infectious complications of other organs. We have also shown a highly significant increase in *K. pneumoniae* and *E. coli* positivity rates when using myeloablative conditioning regimen before HSCT. The immunotoxic effects of cytostatic therapy in HSCT deserve further studies, including biodiversity analysis of urinary microbiota by means of new-generation DNA sequencing. These results may serve as a basis for rational antibacterial therapy in HSCT.

Key words: oncohematology, children, chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, bacterial cultures, bacteriuria, risk factors

Chukhlovina A.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 54–60
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-54-60.

Как известно, нормальная микрофлора слизистых оболочек, определяемая путем стандартных бактериологических культур, содержит ряд основных видов бактерий, главным образом сапрофитные и оппортунистические микроорганизмы. В частности, состав микрофлоры мочевых путей изучен давно, в том числе и его возрастные изменения. В раннем детском возрасте моча является стерильной, и колонизация мочевого тракта бактериями происходит в течение первых лет жизни [1]. Асимптоматическая бактериурия у здоровых детей встречается нечасто – до 2,7% популяции, тогда как у взрослых частота выявления несколько возрастает, особенно у женщин старше 50 лет и пациентов с рядом хронических заболеваний [2]. Основные методы и особенности бактериологической диагностики мочевых инфекций у детей обсуждались ранее [3].

Лишь небольшое число работ посвящено изменениям частоты и спектра микроорганизмов в различном биологическом материале у иммунокомпрометированных пациентов после интенсивной химиолучевой (кондиционирующей) терапии с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). При этом в течение первых 2–3 нед после ТГСК развиваются глубокая нейтро- и лимфопения, на их фоне активируются эндогенные вирусы, а также оппортунистическая бактериальная флора, которая может колонизировать слизистые оболочки, а также размножаться в кишечнике, вытесняя обычную микрофлору, что ведет к состояниям локального дисбактериоза [4]. Бактериальные инфекции мочевого тракта, вызванные нозокомиальными патогенами, могут также выявляться у трансплантационных больных. Так, по данным С. Marena et al. [5], при наблюдении за 143 пациентами после ТГСК примерно в четверти случаев выявлены нозокомиальные бактериальные инфекции, причем наиболее частыми инфекционными осложнениями являлись септицемия (43%) и патология органов дыхания (28,5%), тогда как микробные инфекции мочевой системы составили 6%.

За последние 2 десятилетия технология ТГСК претерпела существенные изменения. В частности, все чаще используются кондиционирующие режимы со сниженной токсичностью, изменились подходы к противомикробной профилактике и эмпирической терапии, появились новые поколения антибиотиков, поменялись технологии клеточного процессинга и т. д. При этом, однако, сохраняются основные факторы развития инфекционных осложнений, а именно – массивная химиолучевая терапия с активацией эндогенной микрофлоры, глубокая нейтро- и лимфопения в первый месяц после ТГСК. Поэтому

в большинстве медицинских центров применяется эмпирическая антибиотикотерапия в ранние сроки после ТГСК [6, 7].

Тем не менее бактериальные инфекции возникают у многих пациентов в течение первых 100 дней после ТГСК. В большинстве онкогематологических клиник бактериальные посевы назначаются по клиническим показаниям, например при развитии фебрильной нейтропении или локальных воспалительных процессов. Вопрос о необходимости применения регулярной микробной диагностики (например, бактериологический контроль пациентов по микрофлоре носоглотки) поставлен давно [8, 9]. По данным E. Cziráková et al. [8] и S.T. Simojoki et al. [9], регулярные контрольные бактериальные культуры нецелесообразны с точки зрения выявляемости инфекций и по экономическим соображениям.

Поэтому исследования бактериальной микрофлоры после ТГСК обычно носят эпидемиологический характер, основаны на результатах, полученных от пациентов с клиническими признаками инфекционных состояний, касаются общей частоты отдельных видов патогенных микроорганизмов, в особенности антибиотикорезистентных штаммов, у больных после ТГСК и возможной связи персистирующих микробных видов с тяжелыми клиническими осложнениями. В отечественной литературе имеются лишь несколько исследований культивируемой микрофлоры у реципиентов детского возраста при ТГСК [10–12]. При этом главное внимание уделялось изучению патогенных штаммов, их токсинов и антибиотикорезистентности, например, при исследовании свойств *Enterococcus spp.*, *Pseudomonas spp.* или *Klebsiella spp.*

Цель работы: провести анализ частоты высеваемости культивируемой аэробной микрофлоры в образцах мочи до ТГСК и на протяжении 4 мес после нее.

В результате установлены различия в высеваемости отдельных видов микроорганизмов в ранние и более поздние сроки после ТГСК. Показана повышенная высеваемость *K. pneumoniae* и *E. coli* в моче после ТГСК у пациентов младшего возраста (до 5 лет), а также зависимость обсеменения мочевых путей от интенсивности кондиционирующей химиотерапии, предшествующей ТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России. В наше исследование

дование были включены 50 больных в возрасте от 1 до 21 года (34 пациента мужского пола и 16 – женского), получивших аллогенную ТГСК (алло-ТГСК) на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой в период 2016–2017 гг. Алло-ТГСК больным проводили по поводу острого миелобластного лейкоза ($n = 14$), острого лимфобластного лейкоза ($n = 13$), ювенильного миеломоноцитарного лейкоза ($n = 2$) и хронического миелоидного лейкоза ($n = 2$). Тяжелая апластическая анемия наблюдалась у 7 пациентов, врожденные генетические заболевания – у 8 детей, нейробластома – у 1 больного и лимфома Ходжкина – у 1 пациента. Кондиционирующую терапию проводили в миелоаблативном режиме 33 пациентам и в 17 случаях – по немиелоаблативным протоколам. В качестве источника стволовых клеток костный мозг использовали в 38 случаях, периферические стволовые клетки – у 12 пациентов.

ТГСК проводили от родственных HLA-совместимых ($n = 8$), родственных гаплоидентичных ($n = 17$) или неродственных HLA-совместимых ($n = 25$) доноров. Пациенты или их родственники подписывали информированное согласие на участие и использование их медицинских сведений в научных исследованиях.

Нами проведен анализ результатов бактериальных посевов из 734 образцов мочи, полученных от 50 пациентов, включенных в исследование. Все пациенты получали режим антибиотикопрофилактики, предусматривающий внутривенное введение фторхинолонов (при возможности переход на пероральный прием) с Д+1 до Д+60. С Д+60 пациенты получали пероральный амоксициллин.

Посевы мочи выполнялись 2 раза в неделю в плановом порядке у всех реципиентов после алло-ТГСК в период их нахождения в стационаре, а также у всех пациентов с эпизодом фебрильной нейтропении или клиническими признаками геморрагического цистита. Таким образом, в среднем от каждого больного выполнено около 15 бактериологических посевов мочи (от 5 до 34 культур, в зависимости от назначений лечащих врачей). Учитывали результаты культур в сроки с Д–60 по Д–1 до ТГСК (обозначали как период 0), а также в течение 1-го месяца после ТГСК: с Д0 по Д+30 (обозначали как период 1); 2-го месяца: с Д+31 по Д+60 (обозначали как период 2); 3-го месяца: с Д+61 по Д+90 (обозначали как период 3); 4-го месяца: с Д+91 по Д+120 (обозначали как период 4). Взятие биоматериала, его транспортировку и культивирование микроорганизмов на агаре в аэробных условиях проводили по стандартным методикам [3, 13].

В анализ были включены больные, у которых проводили серийные бактериологические посевы

в сроки до 2 мес до ТГСК и в течение 4 мес после трансплантации кроветворных клеток. При анализе полученных данных пациенты были разделены на 3 возрастные группы: 1-я группа – 1–5 лет ($n = 15$); 2-я группа – 6–14 лет ($n = 15$) и 3-я группа – 15–21 год ($n = 20$). Сведения о клинических характеристиках, параметрах ТГСК, режимах кондиционирующей терапии и наличии реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у конкретных пациентов брали из базы данных госпитального регистра НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, составленной на основе материалов историй болезни, амбулаторных документов, выборок из результатов бактериологических исследований отделения микробиологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 5.0 методами непараметрического однофакторного анализа с применением критериев хи-квадрат для оценки достоверности различий между выборками и критерия Пирсона для оценки достоверности корреляций между выборками, а в ряде серий – с использованием параметрических методов сравнения выборок по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Высеваемость бактерий в общей выборке результатов. В 276 (37,6%) из 734 посевов мочи результаты были положительными, в том числе 1 вид бактерий был обнаружен в 237 случаях, 2 вида – в 34 культурах и 3 вида – в 5 посевах. Из них чаще всего выявлялись: *K. pneumoniae* – 95/734 (12,9%); *E. faecalis* – 90/734 (12,3%); *E. coli* – 65/734 (8,9%); *E. faecium* – 50/734 (6,8%). *S. epidermidis* и *A. baumannii* встречались значительно реже – 17/734 (2,3%) и 5/734 (0,7%) случаев соответственно. Другие бактерии встречались менее чем в 0,25% посевов (*M. luteus*, *S. saprophyticus*, *S. viridans*, *S. haemolyticus*, *Pseudomonas spp.*, *Corynebacterium spp.*). В дальнейший анализ были включены наиболее часто встречавшиеся бактерии, а именно *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. coli*, *E. faecium*.

Фактор возраста пациентов. Частота высеваемости *K. pneumoniae* и *E. coli* в исследованных образцах различалась по возрастным группам. Так, частота позитивных культур этих видов бактерий была значительно более высокой в группе младшего возраста (до 5 лет) по сравнению со старшими возрастными группами (таблица 1). При анализе общего массива проб наблюдается значительно более высокая частота выявления *K. pneumoniae* у пациентов до 5 лет (16,3% против 9,4% в группе 6–14 лет).

Таблица 1

Высеваемость основных классов бактерий в моче у пациентов до 21 года в период проведения ТГСК (от Д-60 до Д+120)

Table 1

Isolation rates for common bacteria in urine from the patients ≤ 21 years old over the entire HSCT period (D-60 to D+120)

Вид микроорганизмов Microbial species	Возрастная группа Age group			Общая группа Total group	Уровень p p value
	1-я группа (1–5 лет), n Group 1 (1–5 years old), n	2-я группа (6–14 лет), n Group 2 (6–14 years old), n	3-я группа (15–21 год), n Group 3 (15–21 years old), n		
<i>K. pneumoniae</i>	45/268* 16,3%	15/159 9,4%	35/307 11,4%	95/734 12,9%	0,013
<i>E. coli</i>	31/268* 11,6%	16/159 10,1%	18/307 5,9%	65/734 8,9%	0,005
<i>E. faecalis</i>	22/268 8,2%	17/159 10,7%	51/307* 16,6%	90/734 12,3%	0,17
<i>E. faecium</i>	22/268 8,2%	10/159 6,3%	18/307 5,9%	50/734 6,8%	0,29

Примечание. p – уровень достоверности между 1-й и 2–3-й группами пациентов; * – $p < 0,05 < 0,001$.

Notes. HSCT – Hematopoietic stem cell transplantation; p – the differences between 1st and 2nd–3rd age groups are significant; * – $p < 0,05 < 0,001$.

Факторы, связанные с параметрами трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Из таблицы 2 видно, что существенных половых различий в частоте высеваемости различных бактерий из мочи не отмечается, за исключением *E. faecium*. Высеваемость данного вида достоверно повышена у девочек после ТГСК. Имеется достоверное повышение высеваемости *K. pneumoniae* и *E. faecalis* после транс-

плантации периферических стволовых клеток по сравнению с инфузиями костного мозга. Однако наиболее явным эффектом было высокодостоверное повышение высеваемости *K. pneumoniae* и *E. coli* при использовании миелоаблативного режима кондиционирования при ТГСК. Эти различия могут выявляться в определенные сроки после трансплантации (рисунок 1).

Таблица 2

Влияние различных факторов на высеваемость основных микроорганизмов в моче у реципиентов в возрасте до 21 года в сроки 1–4 мес после ТГСК

Table 2

Effects of different clinical factors upon isolation rates of common microorganisms in urine from recipients under 21 years old over 1st to 4th months after HSCT

Параметр Parameter	Вид микроорганизмов Microbial species			
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>
Общая частота высеваемости, n General isolation rate, n	72/546 13,2%	38/546 7,0%	59/546 10,8%	38/546 7,0%
Пол пациентов, n : Patient gender, n :				
мужской male	54/396 13,6%	24/396 6,1%	39/396 9,9%	22/396 5,6%
женский female	18/150 12,0%	14/150 9,3%	20/150 13,3%	16/150 10,7%
	$p = 0,61$	$p = 0,18$	$p = 0,24$	$p = 0,04$
Тип трансплантата, n : Type of transplant, n :				
ПГСК PHSC	22/113 19,5%	8/113 7,1%	19/113 16,8%	5/113 4,4%
костный мозг bone marrow	43/399 10,8%	24/399 6,0%	38/399 9,5%	30/399 7,5%
	$p = 0,014$	$p = 0,68$	$p = 0,03$	$p = 0,34$
Режим кондиционирования, n : Conditioning regimen, n :				
миелоаблативный myeloablative	65/382 17,0%	34/382 8,9%	36/382 9,4%	27/382 7,1%
немиелоаблативный non-myeloablative	7/164 4,3%	4/164 2,4%	23/164 14,0%	11/164 6,7%
	$p = 0,00006$	$p = 0,006$	$p = 0,113$	$p = 0,88$
Острая РТПХ I–IV степени, n : Acute GvHD, grade I–IV, n :				
есть present	43/338 12,7%	28/338 8,3%	32/338 9,5%	26/338 7,7%
нет absent	22/153 14,4%	8/153 5,2%	23/153 15,0%	9/153 5,9%
	$p = 0,616$	$p = 0,229$	$p = 0,07$	$p = 0,47$

Примечание. ПГСК – периферические гемопоэтические стволовые клетки.

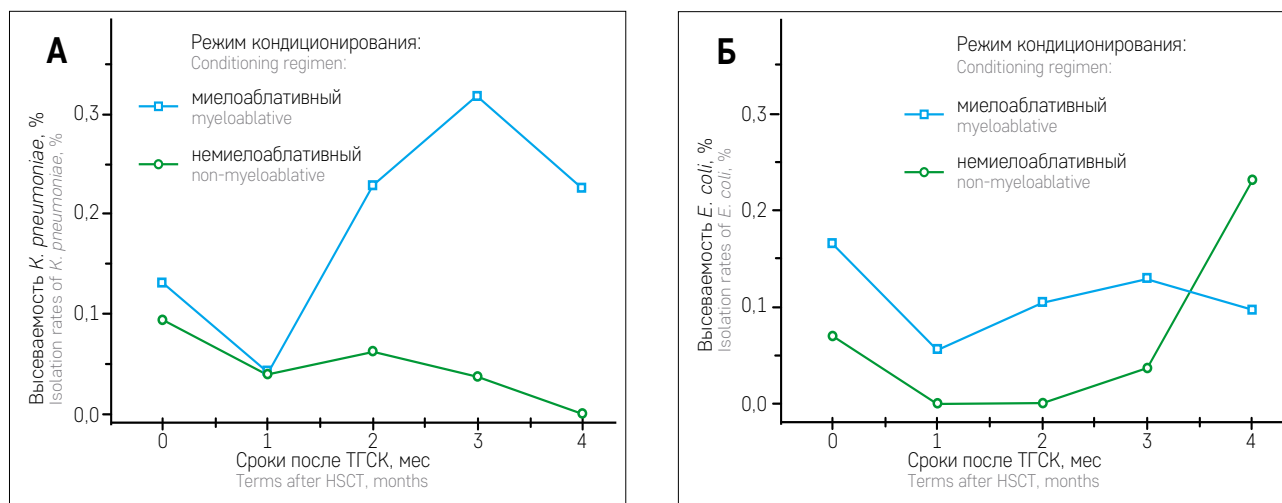
Notes. PHSC – peripheral hematopoietic stem cells; "graft versus host" disease.

Рисунок

Высеваемость *K. pneumoniae* (А) и *E. coli* (Б) из мочи пациентов в различные сроки после ТГСК у лиц до 21 года в зависимости от применения миело- и немиелоаблативного кондиционирования. По оси абсцисс – сроки после ТГСК, мес. По оси ординат – частота высеваемости микроорганизма.

Figure

Isolation rates of *K. pneumoniae* (A) and *E. coli* (Б) from urine at different terms after HSCT in the patients under 21 years old treated at myeloablative vs. non-myeloablative conditioning regimens. Abscissa – terms post-HSCT, months. Ordinate – isolation rates of the microbes

**Таблица 3**

Временная динамика частоты высеваемости *K. pneumoniae* у пациентов до 21 года с повторными посевами данного вида до и в течение 4 мес после ТГСК ($M \pm m$)

Table 3

Time-dependent changes of *K. pneumoniae* isolation frequency in the patients ≤ 21 years old with repeated *Klebsiella* cultures before and over 4 months after HSCT ($M \pm m$)

Параметр Parameter	Срок после ТГСК, мес Terms after HSCT, months				
	0	1	2	3	4
Высеваемость <i>K. pneumoniae</i> , % <i>K. pneumoniae</i> isolation rate, %	22,2 + 2,6 –	8,1 + 3,0 $p = 0,01$	33,3 + 6,5 $p = 0,002$	61,4 + 7,4 $p = 0,006$	25,0 + 8,3 $p = 0,003$
Число посевов Number of cultures	81	86	54	44	28

Примечание. Уровни достоверности (p) указаны для различий высеваемости в данный срок по сравнению с предыдущим (например, 2 мес против 1 мес).
Notes. The p significance levels are shown for differences in isolation rates at the given terms, as compared to the preceding term.

В течение 1-го месяца после кондиционирования и ТГСК наблюдалось достоверное снижение частоты высевок *K. pneumoniae* и *E. coli* из мочи пациентов (рисунок), что может быть непосредственным результатом стандартной противомикробной профилактики в период глубокой нейтропении после трансплантации (препараты фторхинолонов). В более поздние сроки (3–4 мес после ТГСК) после миелоаблативного режима цитостатической терапии отмечалось достоверное повышение высеваемости *K. pneumoniae* (рисунок А). Частота высеваемости *E. coli* также была значительно сниженной в ранние сроки (1-й месяц после миелоаблативной терапии), что, вероятно, связано с противомикробной терапией, проводимой у пациентов при ТГСК (рисунок Б). Немиелоаблативная терапия до ТГСК также сопровождалась снижением высеваемости *E. coli* в моче с последующим восстановлением этого показателя до исходных цифр в 3-й и 4-й месяцы.

Среди обследованной нами группы пациентов ($n = 50$) мы выделили подгруппу ($n = 16$; 32%

от общего числа пациентов) с повторной высеваемостью *K. pneumoniae* (> 3 позитивных проб за период обследования) – всего 298 посевов. Высеваемость по срокам после ТГСК представлена в таблице 3.

Из полученных результатов видно, что в течение 1-го месяца отмечается достоверное снижение высеваемости *K. pneumoniae*, а далее (в сроки 2–3 мес) выявлено весьма существенное повышение положительных культур. Этот результат соответствует данным, полученным в общей группе больных, и подтверждает факт супрессии этого микроорганизма в ранний период и активации его роста в более поздние сроки.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашей выборке исследованы образцы мочи от пациентов после ТГСК с осложнениями в виде фебрильной нейтропении, циститов, требующих проведения бактериологических посевов мочи по клиническим показаниям. Общая частота положительных результатов бактериологических посевов

была весьма высокой (37,6%). Цитотоксические повреждения эпителия, связанные с химиотерапией, а также глубокая иммуносупрессия после кондиционирования и ТГСК наряду с цитотоксическими повреждениями эпителия являются основными предпосылками развития бактериурии у пациентов младших возрастных групп. Следует учесть, что мочу для исследований брали при развитии фебрильной нейтропении или симптомах цистита, что отражает бактериальную колонизацию мочевых путей на фоне осложнений, возникающих после ТГСК. При этом бактериурия оказалась достаточно частым событием в данной группе, что значительно превышает средние значения бактериурии в детском возрасте [2].

Как отмечалось рядом авторов, у детей первого года жизни моча обычно стерильна [1]. Колонизация слизистых оболочек мочевого тракта у детей чаще всего происходит по восходящему пути, прежде всего бактериями кишечного происхождения (*Enterococcus* spp. и *Klebsiella* spp.). Как показали исследования турецких авторов, эти микробы не выявляются в моче здоровых детей, хотя данная микрофлора присутствует в периуретральной области у большинства мальчиков в возрасте до 12 лет [14].

Мочевые бактериальные инфекции довольно редки даже у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии на длительной искусственной вентиляции легких в связи с тяжелой респираторной инфекцией: из 165 детей был обнаружен только один случай мочевой инфекции на фоне антибиотикотерапии [15]. Таким образом, высокая частота выявления культивируемых микробов, в особенности оппортунистических (*Enterococcus* spp. и *Klebsiella* spp.), в моче детей до и после ТГСК свидетельствует о глубине иммунодефицита, который развивается у них в процессе длительной химиотерапии гематологических злокачественных заболеваний, или иммунодефицита как следствия тяжелых анемий у части из наблюдавшихся нами пациентов. В этом плане можно предполагать, что повторная цитостатическая терапия пациентов, интенсивное кондиционирующее лечение, ведущее к глубокой лейкопении в течение 2–3 нед до приживления стволовых клеток, составляют важнейшую предпосылку заселения мочевых путей оппортунистическими кишечными микробами у детей младшего возраста, несмотря на активные механизмы иммунного ответа у данной категории пациентов [1, 4].

Среди наиболее частых бактериальных видов, выявленных в мочевых культурах пациентов, только *Klebsiella* имела резистентность, что, очевидно, связано с ее общеизвестной способностью

к продукции полирезистентных штаммов. Данная особенность *Klebsiella* наиболее характерна для больничных инфекций даже при использовании стандартных мер асептики. Выявленное нами снижение частоты *Klebsiella* в ранние сроки (1-й месяц) после ТГСК можно объяснить первичной чувствительностью нормальных эндогенных штаммов пациентов к рутинной антибактериальной профилактике. В более позднем периоде (2–3 мес) при дальнейшей противомикробной терапии у тяжелых больных в отделениях интенсивной терапии возможна селекция штаммов *Klebsiella* с повышенной устойчивостью к антибиотикам, например карбапенемам [16]. Поэтому ДНК-диагностика стандартных генов лактамаз в клинических изолятах *Klebsiella* до и после ТГСК может пролить свет на механизмы селекции резистентных микроорганизмов и разработки схем комбинированного лечения инфекций, вызванных этой и другими резистентными грамотрицательными бактериями [17].

Повторные высевы *Klebsiella* у части пациентов (таблица 3) могли быть также связаны с гипофункцией или отторжением трансплантата в сроки наблюдения (до 120 дней). Однако ни у одного пациента из этой группы мы не зафиксировали фактов отторжения трансплантата в данный период времени. Эти пациенты были живы, по крайней мере, в течение первых 6 мес после ТГСК.

Интенсивность кондиционирующей терапии при этом является важным фактором локального иммунодефицита. Известно, что доза химиотерапии в значительной мере определяет степень развития мукозита, который поражает слизистые оболочки рта, желудочно-кишечного тракта и мочевых путей после ТГСК. Общеизвестно, что при этом часто происходит активация эндогенных герпесвирусов, которые утяжеляют течение мукозитов [18]. Следует также учитывать возможные взаимосвязи различных микроорганизмов в развитии геморрагического цистита, который часто ассоциирован с локальной ВК-вирусной инфекцией, но может наблюдаться и смешанная вирусно-бактериальная природа. Это может служить обоснованием для выработки рациональной антибактериальной терапии в данных клинических ситуациях.

ВЫВОДЫ

В нашей выборке исследованы образцы мочи от пациентов после ТГСК с осложнениями в виде фебрильной нейтропении, циститов, требующими проведения бактериологических посевов мочи по клиническим показаниям. Общая частота положительных результатов бактериологических посевов была весьма высокой (37,6%).

При этом в составе микробиоты мочи до ТГСК и в особенности после нее обнаруживаются известные оппортунистические патогены: *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. Faecalis*, *E. faecium*. Наиболее часто встречалась *K. pneumoniae*, которая выявляется в моче у значительной части пациентов в возрасте до 5 лет и может персистировать в течение 120 сут после ТГСК, что является показателем резистентности данного штамма к антибиотикотерапии, а также фактором риска инфекционной патологии других органов и систем. Особенно высока частота выявления *K. pneumoniae* у пациентов, получавших миелоаблативный режим кондиционирования.

При анализе временной динамики микробиоты мочи было показано значительное снижение высеваемости *K. pneumoniae* и *E. coli* в ранние сроки (1-й месяц) после проведения кондиционирования в миелоаблативном режиме, что можно объяснить применением антибактериальной профилактики в период кондиционирования и ТГСК.

Спектр бактерий, высеваемых в моче после цитостатической терапии и ТГСК, необходимо исследовать

в дальнейшем более подробно, в особенности – разнообразие некультивируемых бактерий с применением современных приемов 16S ДНК-секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), как это сейчас широко применяется, в частности, при изучении микробиоты стула.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Chukhlov A.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9703-4378>
Spiridonova A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9866-5016>
Vladovskaya M.D. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0215-4623>
Kazantsev I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3818-6213>
Kozlov A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>
Gevorgyan A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>
Bykova T.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4456-2369>
Zubarovskaya I.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
Afanasyev B.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Литература

1. Zasloff M. Antimicrobial peptides, innate immunity, and the normally sterile urinary tract. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (11): 2810–6.
2. Nicolle L.E. Asymptomatic Bacteriuria and Bacterial Interference. *Microbiol Spectr* 2015; 3 (5). DOI: 10.1128 /microbiolspec.UTI-0001-2012.
3. Zorc J.J., Kiddoo D.A., Shaw K.N. Diagnosis and management of pediatric urinary tract infections. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18 (2): 417–22.
4. Chukhlov A.B., Pankratova O.S. Opportunistic microflora at unusual sites: marker pathogens in severe posttransplant immune deficiency. *Cellular Therapy and Transplantation* 2017; 6 (4): 28–41.
5. Marena C., Zecca M., Carenini M.L., Bruschini A., Bassi M.L., Olivieri P., et al. Incidence of, and risk factors for nosocomial infections among hematopoietic stem cell transplantation recipients, with impact on procedure-related mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22 (8): 510–7.
6. Guthrie K.A., Yong M., Frieze D., Corey L., Fredricks D.N. The impact of a change in antibacterial prophylaxis from cefazidime to levofloxacin in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45 (4): 675–81.
7. Livadiotti S., Milano G.M., Serra A., Folgori L., Jenkner A., Castagnola E., et al.; Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centers: prophylaxis, empirical therapy and nursing prevention procedures of infectious complications. *Haematologica* 2012; 97 (1): 147–50. DOI: 10.3324/haematol.2011.048918.
8. Czirók E., Prinz G.Y., Dénes R., Reményi P., Herendi A. Value of surveillance cultures in a bone marrow transplantation unit. *J Med Microbiol* 1997; 46 (9): 785–91.
9. Simojoki S.T., Kirjavainen V., Rahiala J., Kanerva J. Surveillance cultures in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 2014; 18 (1): 87–93. DOI: 10.1111/ptr.12177.
10. Панина М.В., Клясова Г.А., Новичкова Г.А., Мякова Н.В., Литвинов Д.В., Байдильдина Д.Д. и др. Этиологическая структура бактериемий у детей с онкогематологическими заболеваниями и депрессиями кроветворения в многопрофильной больнице «университетского» типа. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2014; 13 (3): 49–56.
11. Вавилов В.Н., Аверьянова М.Ю., Бондаренко С.Н., Станчева Н.В., Зубаровская Л.С., Афанасьев Б.В. Бактериальные инфекции в раннем периоде после трансплантации аллогенного костного мозга. *Терапевтический архив* 2015; 87 (7): 88–93.
12. Любимова А.В., Ряховских С.А., Шаляпина Н.А., Бродина Т.В., Аверьянова М.Ю., Асланов Б.И., Нечаев В.В. Эпидемиологические особенности бактериальных инфекций в отделении трансплантации костного мозга. *Инфекция и иммунитет* 2017; 7 (4): 350–8.
13. Козлов П.С., Меньшиков В.В., Михайлова В.С., Шуляк Б.Ф., Долгих Т.И., Круглов А.Н. и др. Бактериологический анализ мочи. *Клинические рекомендации*. М.: 2014. 33 с.
14. Agartan C.A., Kaya D.A., Ozturk C.E., Gulcan A. Is aerobic preputial flora age-dependent? *Jpn J Infect Dis* 2005; 58 (5): 276–8.
15. Randolph A.G., Reder L., Englund J.A. Risk of bacterial infection in previously healthy respiratory syncytial virus-infected young children admitted to the intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23 (11): 990–4.
16. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S., Ilina E.N., Lobzin Y.V., Shlyapnikov S.A., Sidorenko S.V. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44 (2): 152–5.
17. Fritzenwanker M., Imirzalioglu C., Herold S., Wagenlehner F.M., Zimmer K.P., Chakraborty T. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Gram-Negative Infections. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115 (20–21): 345–52.
18. Pankratova O.S., Chukhlov A.B., Shiryayev S.N., Eismont Y.A., Vavilov V.N., Zubarovskaya L.S., Afanasyev B.V. Herpesviruses and oral ulcerations in hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (10): 1364–5. DOI: 10.1038/bmt.2013.74.

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 12.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-62-70

Аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток при острых лейкозах у детей, подростков и молодых взрослых в Республике Беларусь

О.В. Алейникова, П.Г. Янушкевич, Д.В. Прудников, Ю.Е. Марейко, Н.П. Кирсанова,
А.В. Алексейчик, О.А. Мишкова, О.И. Быданов, Н.В. Минаковская

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»,
Республика Беларусь

Контактная информация:

Алейникова Ольга Витальевна,
член-корр. НАН РБ, д-р мед. наук,
профессор, главный научный сотрудник
ГУ «Республиканский научно-
практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии»,
Республика Беларусь.
Адрес: Республика Беларусь, 223053,
Минский район, д. Боровляны,
ул. Фрунзенская, 43
E-mail: aleinikova2004@mail.ru

Аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток (ТГСК) является общепризнанным методом лечения детей очень высокой группы риска острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и высокой группы риска острого миелобластного лейкоза (ОМЛ). Применение аллогенной ТГСК для определенных групп риска острых лейкозов значительно улучшает выживаемость этих пациентов по сравнению с химиотерапевтическими режимами. Цель данного исследования: сравнить результаты ТГСК у детей, подростков и молодых взрослых за 2 последовательных равных временных периода для выявления проблемных вопросов процедуры трансплантации и последующей их коррекции. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь). В исследование были включены 166 пациентов: 101 с ОЛЛ и 65 с ОМЛ, которым была проведена первая ТГСК в соответствии с протоколом лечения в 1-й линии или рецидиве за 2 последовательных временных периода: с 1998 по 2008 г. и с 2009 по 2018 г. Для всей группы пациентов выявлено увеличение общей (на 13%) и бессобытийной (на 7%) выживаемости за счет снижения посттрансплантационной летальности, не связанной с рецидивом, на 16% ($p = 0,077$). Значимое улучшение выживаемости с течением времени произошло в группе пациентов, имеющих острую или хроническую реакцию «трансплантат против хозяина». Полученные данные свидетельствуют, что все пациенты с острыми лейкозами, имеющие показания к ТГСК в 1-й линии лечения или рецидиве, должны быть трансплантированы от любого доступного донора, поскольку это существенно повысит их шансы на выздоровление.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, группа высокого риска, реакция «трансплантат против хозяина», выживаемость, посттрансплантационная летальность, рецидив

Алейникова О.В. и соавт. Вопрос гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 62–70.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-62-70

Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells in acute leukemia in children, adolescents and young adults in the Republic of Belarus

O.V. Aleinikova, P.G. Yanushkevich, D.V. Prudnikov, Yu.E. Mareiko, N.P. Kirsanova, A.V. Alexeichik, O.A. Mishkova,
O.I. Bydanov, N.V. Minakovskaya

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Republic of Belarus

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a recognized method for treating children with a very high risk group for acute lymphoblastic leukemia (ALL) and a high risk group for acute myeloid leukemia (AML). The use of allogeneic HSCT for certain risk groups of acute leukemia significantly improves the survival of these patients compared to chemotherapeutic regimens. The aim of this study was to identify the causes of failure of HSC transplantation in children with acute leukemia in a homogeneous group of patients and the possibility of further improvement in survival rates. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Republic of Belarus). The study included 101 patients with ALL and 65 patients with AML who underwent the first HSCT, in accordance with the first-line treatment protocol or relapse for 2 consecutive time periods (1998–2008 and 2009–2018). For the entire group of patients, an increase in overall (by 13%) and event-free survival (by 7%) was revealed due to a decrease in post-transplant mortality not related to relapse by 16% ($p = 0.077$). Significant improvement in survival over time occurred in the group of patients with acute or chronic "graft versus host" disease. The data obtained indicate that all patients with acute leukemia who have indications for HSCT in the first line of treatment or relapse should be transplanted from any available donor, as this will significantly increase their chances of recovery.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, high risk group, "graft versus host" disease, survival, post-transplant mortality, relapse

Aleinikova O.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 62–70.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-62-70

© 2020 by «D. Rogachev NMCRPHOI»

Received 12.05.2020

Accepted 18.05.2020

Correspondence:
Olga V. Aleinikova, Corresponding Member
of the National Academy of Sciences
of Belarus, Dr. of Sci. (Med.), Professor,
Senior Researcher, Center for Pediatric
Oncology, Hematology and Immunology.
Address: Republic of Belarus, 223053,
Minsk region, Borovlyany village,
Frunzenskaya str., 43
E-mail: aleinikova2004@mail.ru

В последние десятилетия произошло существенное улучшение выживаемости детей и подростков, страдающих острыми лейкозами [1, 2]. Это связано, в первую очередь, с внедрением стратификации по группам риска, основанной на биологических особенностях лейкоэмических клеток и ответе на индукционную терапию, новых протоколов химиотерапии и адекватной сопроводительной терапии [3, 4]. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является общепризнанным методом лечения детей очень высокой группы риска острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и высокой группы риска острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) [5, 6]. Было показано, что использование аллогенной ТГСК для определенных групп риска острых лейкозов значительно улучшает выживаемость этих пациентов по сравнению с химиотерапевтическими режимами [7].

Цель данного ретроспективного исследования: сравнить результаты ТГСК у детей, подростков и молодых взрослых за 2 последовательных равных временных периода для выявления проблемных вопросов процедуры трансплантации и последующей их коррекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь).

Пациенты

С июня 1998 г. по декабрь 2018 г. (медиана наблюдения – 7 лет) в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь (EBMT Code CIC 591) было выполнено 166 первых аллогенных ТГСК по поводу острых лейкозов детям и молодым взрослым, из них 101 пациенту с ОЛЛ и 65 больным ОМЛ. Медиана возраста всех пациентов составила 9 (1–29) лет: медиана возраста детей – 8 (1–17) лет, медиана возраста молодых взрослых – 20,5 (18–27) года. Всем пациентам трансплантации выполнялись в стадии ремиссии, причем 68 – в полной ремиссии (ПР) 1, 78 – в ПР2 и 21 – в ПР3 и более. Пациенты с ОЛЛ получали лечение 1-й линии по протоколу ALL-BFM 95 до 2002 г., а с 2002 г. применяли последовательные версии протокола MB (ALL-MB 2002, ALL-MB 2008, ALL-MB 2015), пациенты с рецидивом ОЛЛ лечились по протоколу ALL-REZ BFM. Пациенты с ОМЛ получали лечение в 1-й линии по протоколам ОМЛ-ММ 2000, ОМЛ-ММ 2006 и ОМЛ-ММ 2014, а в рецидиве – по протоколу Relapsed AML 2001/01.

HLA-типирование и выбор донора

До 1999 г. HLA-типирование осуществлялось только по 1-му классу (6/6), в связи с чем поиск донора для ТГСК проводился только среди сиблингов. В дальнейшем поиск совместимых доноров расширился за счет неродственных доноров европейского, российского и белорусского банков доноров, совместимых по генам HLA-A, HLA-B, HLA-C и HLA-DR, HLA-DQ, типированных с высоким разрешением (9/10 или 10/10). Пациенты, имеющие совместимого донора, получали неманипулированный трансплантат. Два пациента получили трансплантацию от несовместимых доноров (8/10) с CD3/CD19-деплецией трансплантата. С июля 2009 г. пациентам, не имеющим совместимого родственного (match sibling donor, MSD) или неродственного (matched unrelated donor, MUD) донора, для трансплантации стали использоваться гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) от гаплоидентичных доноров, в основном от родителей пациентов. Трансплантат, собранный от гаплоидентичных доноров, подвергался α/β -T-деплеции на аппарате CliniMacs до 2017 г. С 2019 г. пациенты получают T-реплицированный трансплантат с пост-трансплантационным введением циклофосфана (ЦФ) для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Предпочтительным трансплантатом являлся костный мозг (КМ). Если в качестве трансплантата использовались периферические стволовые клетки, то для их мобилизации с последующим аферезом применялся гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Кондиционирование и профилактика реакции «трансплантат против хозяина»

Все пациенты получали миелоаблативный режим кондиционирования. Тотальное облучение тела (TOT) в качестве кондиционирования использовалось в основном у пациентов с ОЛЛ (66 (65,4%) из 101), в то время как больные ОМЛ в 96,9% (63 из 65) случаев в качестве кондиционирования получали известные комбинации химиотерапевтических препаратов.

Профилактика РТПХ проводилась циклоспорином (для совместимых родственных трансплантаций) с добавлением короткого курса метотрексата (для совместимых неродственных трансплантаций) или микофенолата мофетила (для гаплоидентичных трансплантаций).

Донорский химеризм, минимальная остаточная болезнь и иммунная реконституция

Определение донорского химеризма проводилось на 30-й, 60-й и 100-й дни после трансплантации с использованием на начальных этапах метода гемагглютинации фенотипа эритроцитов и FISH (половой

химеризм), а в последующем молекулярно-генетического определения коротких tandemных повторов (STR-PCR).

Исследование минимальной остаточной болезни проводилось с помощью мультикомпонентной проточной цитометрии с определением лейкоз-ас-

Таблица 1
Характеристика пациентов

Table 1
Patient Characterization

Параметр Parameter	ОЛЛ ALL		ОМЛ AML		p-value
	n	%	n	%	
Число пациентов Number of patients	101	100%	65	100	0,2875
Медиана возраста (диапазон), годы Median age (range), years	11,1 (1,3–32,8)		12 (11,9–24,1)		
Пол: мужской/женский Gender: male/female	60/41	59,4/40,6	40/25	61,5/38,5	0,785
Статус на момент ТГСК: Patient status at the time of HSCT:					
ПР1 CR1	30	29,7	38	58,5	< 0,001
ПР2 CR2	53	52,5	24	36,9	
ПР > 2 CR > 2	18	17,8	3	4,6	
Тип ТГСК: Type of HSCT:					
MSD	35	34,7	14	21,5	0,195
MUD	61	60,4	47	72,3	
гаплоидентичная haploidentical	5	4,9	4	6,2	
Источник ГСК: Source of HSC:					
КМ bone marrow	64	63,4	31	47,7	0,085
ПСК peripheral stem cells	36	35,6	34	52,3	
пуповинная кровь umbilical cord blood	1	1	0	0	
Манипулированный трансплантат: Manipulated transplant:					
Нет No	94	93	55	84,6	0,143
CD34-селекция CD34-selection	1	1	5	7,7	
CD3/CD19-деплеция CD3/CD19-depletion	1	1	1	1,5	
alpha/beta-T-деплеция alpha/beta-T-depletion	5	5	4	6,2	
TOT: Total body irradiation:					
да yes	66	65,4	2	3,1	< 0,001
нет no	35	34,6	63	96,9	
Профилактика РТПХ: Prevention of GvHD:					
CsA	25	24,8	7	10,7	0,004
CsA, Mtx	71	70,3	46	70,8	
CsA, MMF	5	4,9	12	18,5	
oРТПХ I–IV степени: Acute GvHD, grade I–IV:					
да yes	29	28,7	21	32,3	0,623
нет no	72	71,3	44	67,7	
oРТПХ III–IV степени: Acute GvHD, grade III–IV:					
да yes	14	13,9	12	18,5	0,427
нет no	87	86,1	53	81,5	
хр РТПХ: Chronic GvHD:					
да yes	36	35,6	25	38,5	0,714
нет no	65	64,4	40	61,5	

Примечание. CsA – циклоспорин А; Mtx – метотрексат; MMF – микрофенолата мофетил.

Notes. ALL – acute lymphoblastic leukaemia; AML – acute myeloblastic leukaemia HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; CR – complete remission; HSC – hematopoietic stem cells; GvHD – "graft versus host" disease; CsA – cyclosporin A; Mtx – methotrexate; MMF – mycophenolate mofetil.

социированных фенотипов для ОЛЛ и ОМЛ, а также молекулярно-генетическим методом с использованием полимеразной цепной реакции в реальном времени для определения реаранжировок генов *IG* и *TCR* при ОЛЛ и/или химерных онкогенов при ОЛЛ и ОМЛ. Определение минимальной остаточной болезни проводилось в интервале до 2 нед перед ТГСК и на 60-й и 100-й дни, через 6 мес и 1 год после трансплантации.

Иммунное восстановление после ТГСК определялось у всех пациентов ежемесячно с 30-го и до 100-го дня с исследованием клеток CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ и CD56⁺ методом проточной цитометрии.

Статистический анализ

Главными анализируемыми конечными результатами явились общая выживаемость (overall survival, OS), бессобытийная выживаемость (event-free survival, EFS), кумулятивная частота (cumulative incidence, CI) рецидива (CI relapse, CIR), CI смертей, не связанных с рецидивом (nonrelapse mortality, NRM), острая (oРТПХ) и хроническая (хРТПХ) РТПХ. Оценка степени oРТПХ осуществлялась в соответствии с критериями Seattle–Glucksberg, хРТПХ – в соответствии с общепринятыми определениями. Вероятность OS и EFS от момента трансплантации была рассчитана по методу Каплана–Майера. Тест log-rank использовался для определения различий между анализируемыми группами.

CIR и CI NRM рассчитывались методом конкурирующих рисков, статистическая значимость различий в сравниваемых группах определялась с помощью теста Грея. Различия в группах по категориальным параметрам определялись с использованием теста χ^2 .

Регрессионный анализ Кокса был использован для установления взаимосвязи EFS пациентов и характеристик трансплантации. Статистические различия считались значимыми при $p \leq 0,05$. Цензурирование незаконченных наблюдений проведено на 01.05.2020.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С января 1998 г. по декабрь 2018 г. в исследование был включен 101 пациент с ОЛЛ и 65 больных ОМЛ, которым была проведена первая ТГСК в соответствии с протоколом лечения в 1-й линии или рецидиве (таблица 1). Обе группы пациентов не отличались по возрасту и полу, причем как при ОЛЛ, так и при ОМЛ наблюдалось преобладание мальчиков. У 58,5% пациентов с ОМЛ ТГСК проводилась в 1-й ремиссии, в то время как для пациентов с ОЛЛ основным показанием для трансплантации явился рецидив заболевания (70,3%).

Как при ОЛЛ, так и при ОМЛ большинство пациентов были трансплантированы от MUD (60,4% и 72,3% соответственно). Гаплоидентичная ТГСК начала применяться в Центре только с июля 2009 г. и составила 5,4% от всех трансплантаций. Так как в предыдущем периоде гаплоидентичная ТГСК не проводилась, сравнительный анализ по этому виду трансплантаций не приводится, хотя в расчетах показателей OS и EFS для всей группы пациентов результаты гаплоидентичных трансплантаций учтены. У 57,2% пациентов источником ГСК явился КМ. Неманипулированный трансплантат получили 94,9% пациентов с ТГСК от совместимых доноров, 100% больных с ТГСК от гаплоидентичных доноров получили alpha/beta-T-деплецированный трансплантат. TOT явилось доминирующим кондиционированием при ОЛЛ (65,4%), тогда как при ОМЛ у 96,9% пациентов кондиционирование проводилось по общепринятым химиотерапевтическим схемам (Bu/Mel/Cy, с 2011 г. – Treo/Mel/Cy).

Общая и бессобытийная выживаемость

Для всей группы пациентов 7-летняя OS составила $59 \pm 4\%$, EFS – $53 \pm 4\%$, CIR – $23 \pm 3,4\%$, NRM – $21,8 \pm 3,3\%$ (рисунок 1).

Для всех пациентов с ОЛЛ и ОМЛ не было различий в выживаемости в зависимости от типа совместимого донора: 7-летняя OS составила $62 \pm 7\%$ для трансплантаций от MSD и $63 \pm 5\%$ для MUD ($p = 0,0909$), EFS – $62 \pm 7\%$ для MSD, $58 \pm 5\%$ для MUD ($p = 0,531$). В отношении CIR и NRM данные для MSD и MUD также значимо не различались: CIR $18,2 \pm 5,9\%$ для MSD и $22,7 \pm 4,1\%$ для MUD ($p = 0,5212$); NRM $18,6 \pm 5,7\%$ для MSD и $17,9 \pm 3,8\%$ для MUD ($p = 0,7956$) (рисунок 2). Что касается гаплоидентичных ТГСК, то 8 из 9 трансплантаций закончились неудачно. В последующем анализе по временным периодам гаплоидентичные трансплантации не учитывались в связи с их проведением только во 2-м временном периоде.

При проведении сравнительного анализа результатов ТГСК за последовательные временные периоды 1998–2008 гг. и 2009–2018 гг. для всей группы пациентов выявлено увеличение OS (на 13%) и EFS (на 7%) за счет снижения посттрансплантационной летальности, не связанной с рецидивом, на 16% ($p = 0,077$).

Острый лимфобластный лейкоз

Для пациентов с ОЛЛ было выявлено значительное увеличение OS и EFS за 2 последовательных периода: 11 и 10 лет (OS – $47 \pm 8\%$, EFS – $47 \pm 8\%$ за период 1998–2008 гг. и OS – $74 \pm 6\%$, EFS – $67 \pm 6\%$ за период 2009–2018 гг., $p = 0,006$ и $p = 0,045$ соответственно) (таблица 2). Эта тенденция прослеживалась

Таблица 2
Показатели выживаемости

Table 2
Survival rates

Параметр Parameter	1998–2008					2009–2018					p			
	n	OS, %	EFS, %	CIR, %	CI NRM, %	n	OS, %	EFS, %	CIR, %	CI NRM, %	OS	EFS	CIR	CI NRM
ОЛЛ ALL														
Все пациенты All patients	36	47 ± 8	47 ± 8	22,2 ± 7,1	30,6 ± 7,8	60	74 ± 6	67 ± 6	23,3 ± 5,5	10,0 ± 3,9	0,006	0,045	0,87	0,009
MSD	18	56 ± 12	56 ± 12	16,7 ± 9,1	27,8 ± 10,9	17	77 ± 10	77 ± 10	17,6 ± 9,6	5,9 ± 5,9	0,21	0,19	0,93	0,076
MUD	18	39 ± 12	39 ± 12	27,8 ± 11,1	33,3 ± 11,6	43	74 ± 7	63 ± 7	25,6 ± 6,8	11,7 ± 5,0	0,006	0,055	0,91	0,041
Ремиссия 1 Remission 1	8	63 ± 17	63 ± 17	12,5 ± 12,5	25,0 ± 16,5	21	90 ± 6	86 ± 8	14,3 ± 7,8	0	0,063	0,17	0,89	0,019
Ремиссия > 1 Remission > 1	28	43 ± 9	43 ± 9	25,0 ± 8,4	32,1 ± 9,1	39	66 ± 8	56 ± 8	28,2 ± 7,4	15,4 ± 5,9	0,056	0,23	0,76	0,087
ОРТПХ I–IV степени Acute GvHD, grade I–IV	24	46 ± 10	46 ± 10	12,5 ± 7,0	41,7 ± 10,7	31	80 ± 7	77 ± 8	12,9 ± 6,1	9,7 ± 5,4	0,007	0,014	0,91	0,006
ОРТПХ III–IV степени Acute GvHD, grade III–IV	4	50 ± 25	50 ± 25	0	50,0 ± 30,0	9	78 ± 14	78 ± 14	0	22,2 ± 14,7	0,39	0,39	–	0,39
хрРТПХ Chronic GvHD	17	41 ± 12	41 ± 12	11,8 ± 8,2	47,1 ± 12,7	17	94 ± 6	88 ± 8	11,7 ± 8,1	0	0,001	0,004	0,95	0,002
ОМЛ AML														
Все пациенты All patients	24	63 ± 10	63 ± 10	12,5 ± 6,9	25,0 ± 9,1	35	58 ± 10	60 ± 8	23,0 ± 7,3	14,3 ± 6,0	0,89	0,73	0,22	0,30
MSD	8	50 ± 18	50 ± 18	25,0 ± 16,9	25,0 ± 16,6	6	42 ± 30	67 ± 19	16,7 ± 16,7	16,7 ± 16,7	0,80	0,66	0,96	0,72
MUD	16	68 ± 12	69 ± 12	6,3 ± 6,3	25,0 ± 11,2	29	61 ± 9	59 ± 9	24,1 ± 8,1	13,8 ± 6,6	0,70	0,48	0,13	0,34
Ремиссия 1 Remission 1	10	80 ± 13	80 ± 13	10,0 ± 10,0	10,0 ± 10,0	28	60 ± 11	61 ± 9	21,4 ± 7,9	14,3 ± 6,8	0,31	0,28	0,46	0,69
Ремиссия > 1 Remission > 1	14	50 ± 13	50 ± 13	14,3 ± 9,9	35,7 ± 13,4	7	51 ± 20	57 ± 19	28,6 ± 18,9	14,3 ± 14,3	0,75	0,84	0,33	0,32
ОРТПХ I–IV степени Acute GvHD, grade I–IV	19	58 ± 11	58 ± 11	10,5 ± 7,3	31,6 ± 11,2	12	67 ± 14	67 ± 14	0	33,3 ± 14,3	0,82	0,82	0,40	0,95
ОРТПХ II–III степени Acute GvHD, grade II–III	4	50 ± 25	50 ± 25	0	50,0 ± 30,0	6	67 ± 19	67 ± 19	0	33,3 ± 21,3	0,43	0,43	–	0,44
хрРТПХ Chronic GvHD	12	75 ± 13	75 ± 13	8,3 ± 8,3	16,7 ± 11,3	10	60 ± 16	60 ± 16	0	40,0 ± 16,6	0,24	0,24	0,1	0,20

как при трансплантации от MSD (OS – 56 ± 12%, EFS – 56 ± 12% за период 1998–2008 гг. и OS – 77 ± 10%, EFS – 77 ± 10% за период 2009–2018 гг., $p = 0,21$ и $p = 0,19$ соответственно), так и от MUD (OS – 39 ± 12%, EFS – 39 ± 12% за период 1998–2008 гг. и OS – 74 ± 7%, EFS – 63 ± 7% за период 2009–2018 гг., $p = 0,006$ и $p = 0,055$ соответственно). Уровень CIR значимо не изменился в последнем временном периоде, а уровень NRM статистически значимо снизился как для всей группы пациентов с ОЛЛ ($p = 0,009$), так и для группы больных, трансплантированных от MUD ($p = 0,041$). Для пациентов, трансплантированных от MSD, тенденция была аналогичной, но не достигла статистической значимости.

На показатели выживаемости влиял также статус основного заболевания (ТГСК проведено в

1-й ремиссии или во 2-й и последующей ремиссии). Так, пациенты, трансплантированные в 1-й ремиссии, улучшили показатели OS с 63 ± 17% в 1998–2008 гг. до 90 ± 6% в 2009–2018 гг., EFS с 63 ± 17% в 1998–2008 гг. до 86 ± 8% в 2009–2018 гг. ($p = 0,063$ и $p = 0,17$ соответственно). Показатели выживаемости пациентов, трансплантированных во 2-й ремиссии и более, были статистически значимо хуже ($p = 0,0142$) (рисунки 4), однако также улучшились с течением времени: OS с 43 ± 9% в 1998–2008 гг. до 66 ± 8% в 2009–2018 гг., EFS с 43 ± 9% в 1998–2008 гг. до 56 ± 8% в 2009–2018 гг. ($p = 0,056$ и $p = 0,23$ соответственно) (таблица 2).

Значимое улучшение выживаемости с течением времени произошло в группе пациентов, имеющих ОРТПХ или хрРТПХ. Так, у пациентов с ОРТПХ пока-

Таблица 3
Регрессионный анализ Кокса

Table 3
Cox Regression Analysis

Параметр Parameter	Относительный риск Relative risk	95% доверительный интервал 95% confidence interval	p
Диагноз Diagnosis			
ОЛЛ ALL	1		
ОМЛ AML	1,1520	0,6591–2,0137	0,6194
Тип ТГСК Type of HSCT			
MSD	1		
MUD	1,2280	0,6915–2,1806	0,4834
Ремиссия Remission			
1	1		
≥ 2	2,1502	1,1894–3,8871	0,0113
oРТПХ III–IV степени Acute GvHD, grade III–IV			
Нет No	1		
Да Yes	1,5362	0,7113–3,3176	0,2745
хрРТПХ Chronic GvHD			
Нет No	1		
Да Yes	0,4842	0,2680–0,8749	0,0163
Период Period			
1998–2008	1		
2009–2018	0,6756	0,3903–1,1696	0,1614

затели OS улучшились с $46 \pm 10\%$ в 1998–2008 гг. до $80 \pm 7\%$ в 2009–2018 гг., EFS с $46 \pm 10\%$ в 1998–2008 гг. до $77 \pm 8\%$ в 2009–2018 гг. ($p = 0,007$ и $p = 0,014$ соответственно). Такие же изменения были и в группе пациентов с хрРТПХ: OS увеличилась с $41 \pm 12\%$ в 1998–2008 гг. до $94 \pm 6\%$ в 2009–2018 гг., EFS – с $41 \pm 12\%$ в 1998–2008 гг. до $88 \pm 8\%$ в 2009–2018 гг. ($p = 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно) (таблица 2).

Острый миелобластный лейкоз

У пациентов с ОМЛ мы не выявили значимых различий в отношении OS и EFS за 2 последовательных временных периода (OS – $63 \pm 10\%$, EFS – $63 \pm 10\%$ за период 1998–2008 гг. и OS – $58 \pm 10\%$, EFS – $60 \pm 8\%$ за период 2009–2018 гг., $p = 0,89$ и $p = 0,73$ соответственно) (таблица 2). Уровень CIR увеличился с $12,5 \pm 6,9\%$ за период с 1998–2008 гг. до $23,0 \pm 7,3\%$ за период 2009–2018 гг. ($p = 0,22$) в основном за счет трансплантаций от MUD (CIR – $6,3 \pm 6,3\%$ за период 1998–2008 гг. и $24,1 \pm 8,1\%$ за период 2009–2018 гг., $p = 0,13$) (рисунок 5).

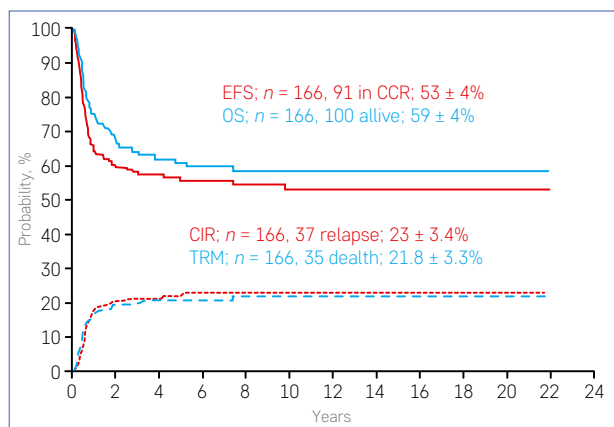
Уровень посттрансплантационной NRM снизился для всей группы пациентов с ОМЛ независимо от типа

Рисунок 1

Посттрансплантационные OS, EFS, CIR, смертность, связанная с лечением (TRM), у всей группы пациентов с острыми лейкозами за 1998–2018 гг.

Figure 1

Post-transplant OS, EFS, CIR, treatment-related mortality (TRM) in the whole group of patients with acute leukemia from 1998–2018



донора, однако не достиг статистической значимости ($p = 0,30$). Другие исследуемые показатели (статус ремиссии на момент трансплантации, наличие или отсутствие oРТПХ либо хрРТПХ) также статистически значимо не изменялись с течением времени (таблица 2).

Мультивариантный анализ

В регрессионный анализ Кокса в отношении EFS были включены факторы, которые статистически значимо различались в однофакторном анализе (таблица 3). Только проведение ТГСК во 2-й или более ремиссии и отсутствие хрРТПХ было статистически значимо связано со снижением EFS ($p = 0,0113$ и $p = 0,0163$ соответственно). Временной период 2009–2018 гг. имел тренд к повышению EFS (относительный риск = 0,6756; $p = 0,1614$), однако не достиг статистической значимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этом ретроспективном одноцентровом исследовании мы проанализировали когорту пациентов, получивших ТГСК по поводу острого лейкоза за 2 последовательных временных периода: с 1998 по 2008 г. и с 2009 по 2018 г. Все пациенты были в морфологической ремиссии (в 1-й или последующей). Предшествующая химиотерапия проводилась согласно используемым в данный период протоколам лечения ОЛЛ или ОМЛ с соответствующими показаниями для ТГСК в 1-й или в случае рецидива – последующей ремиссии.

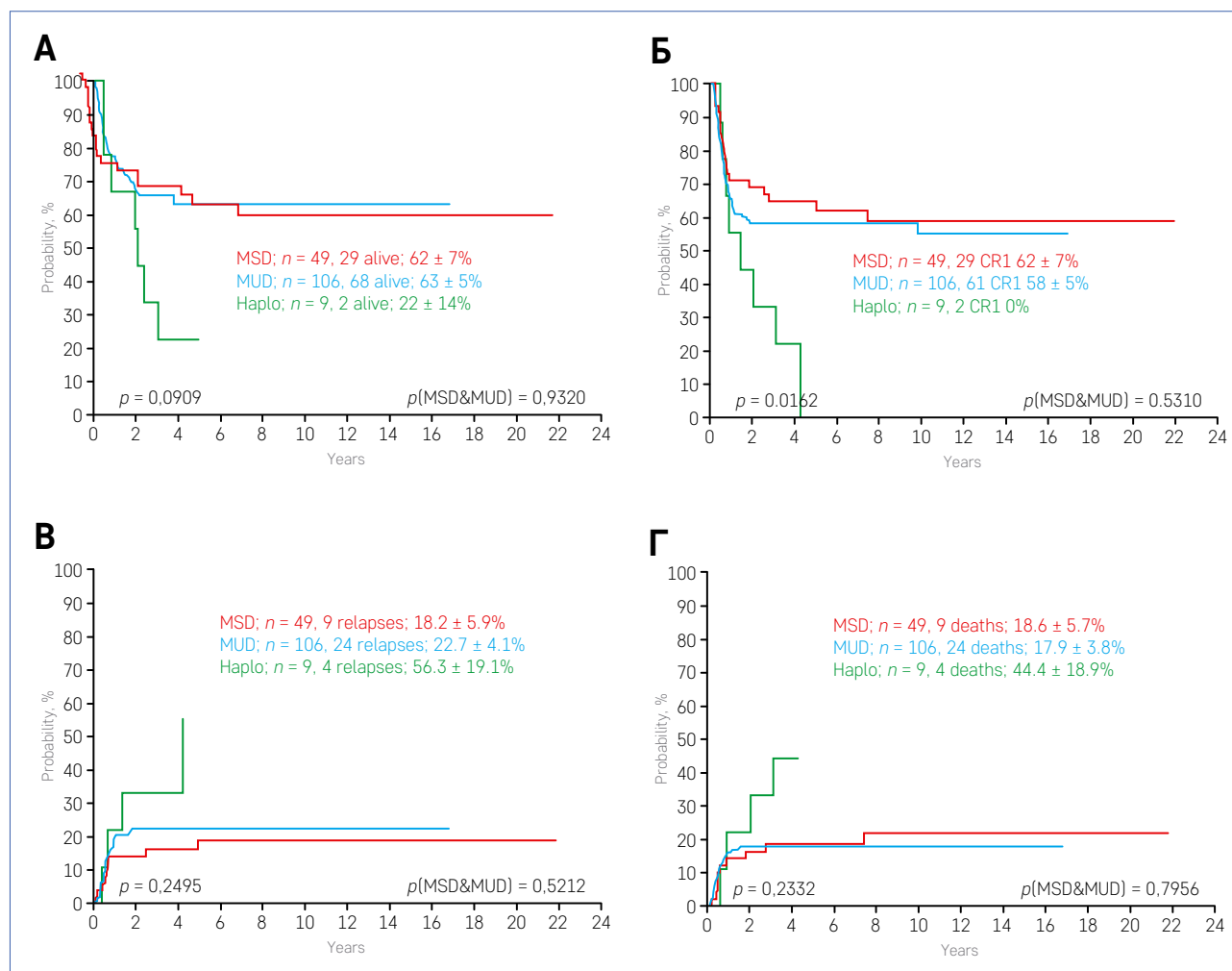
Целью данного анализа было выявление на гомогенной группе пациентов причин неудач и возможности дальнейшего улучшения результатов ТГСК при острых лейкозах у детей. Выбор донора бази-

Рисунок 2

Результаты ТГСК в зависимости от типа трансплантации: А – OS; Б – EFS; В – CIR; Г – CI NRM

Figure 2

Transplant results depending on the type of transplant: A – OS; Б – EFS; В – CIR; Г – CI NRM



ровался на биологической рандомизации наличия или отсутствия совместимого сиблинга, которые в нашем исследовании были всего у 29,5% пациентов. MUD были найдены 108 (65,1%) пациентам в белорусском, российском или европейском банках доноров, у 9 (5,4%) больных донорами были родители.

Полученные нами данные свидетельствуют о постоянном улучшении результатов ТГСК при острых лейкозах с течением времени, особенно в группе пациентов с ОЛЛ [8, 9]. Начав с ТГСК от совместимых доноров, мы достаточно быстро стали трансплантировать наших пациентов от MUD, и в настоящее время их доля составляет 65% от всех аллогенных ТГСК при острых лейкозах.

Так же как и в исследованиях ведущих трансплантационных групп, результаты ТГСК в нашем исследовании не зависели от типа совместимого донора (MSD или MUD) [10–12].

К сожалению, наши результаты гаплоидентичных трансплантаций с *ex vivo* манипуляцией трансплантата (α/β -Т-деплеции) оказались неприем-

лемыми, по-видимому, из-за отсутствия опыта и недостаточной лекарственной обеспеченности, и с 2019 г. мы начали программу гаплоидентичных ТГСК Т-реплицированным трансплантатом с посттрансплантационным введением ЦФ [13, 14].

Результаты ТГСК от совместимых доноров в отношении OS и EFS (62–63% и 58–62% соответственно) приемлемы в нашем исследовании и сопоставимы с аналогичными результатами в рамках EBMT [15]. Однако одной из нерешенных проблем остается достаточно высокий уровень NRM, хотя он статистически значимо снизился по сравнению с предыдущим временным периодом с 30,6 до 14,7% ($p = 0,0077$) [16]. Это улучшение связано, на наш взгляд, с обретением опыта трансплантационной команды врачей и медицинских сестер, введением стандартных операционных процедур и участием в международных исследованиях [17].

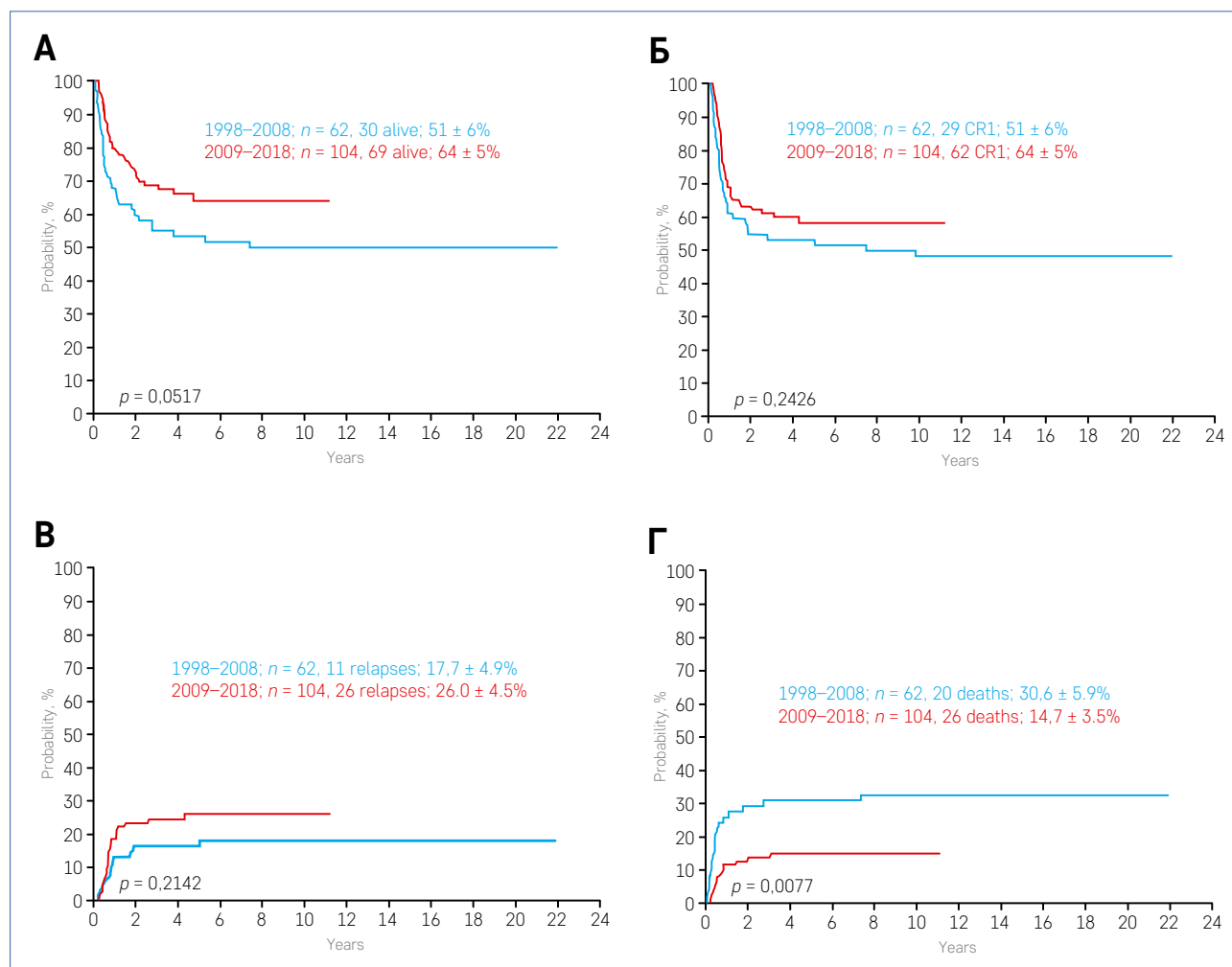
Требуется более детального изучения факт увеличения CIR при ОМЛ за последнее десятилетие, а также улучшение результатов трансплантации пациентов после перенесенного рецидива заболевания.

Рисунок 3

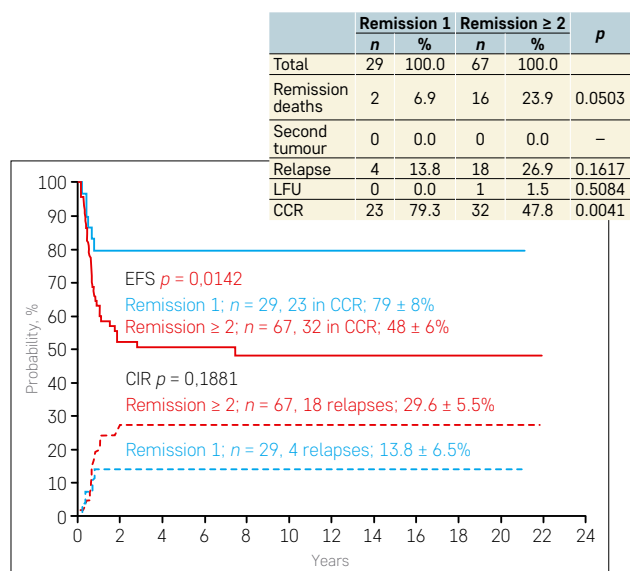
Результаты трансплантаций в зависимости от временного периода: А – OS; Б – EFS; В – CIR; Г – CI NRM

Figure 3

Transplant results depending on the time period: A – OS; Б – EFS; В – CIR; Г – CI NRM

**Рисунок 4**

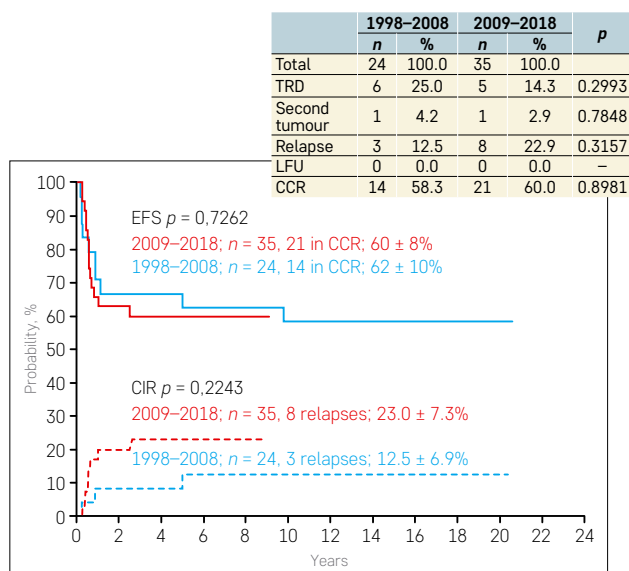
Результаты EFS и CIR после ТГСК при ОЛЛ в зависимости от стадии заболевания (1-я или 2-я и более ремиссии)

Figure 4The results of EFS and CIR after HSCT in ALL, depending on the stage of the disease (1st or 2nd or more remissions)**Рисунок 5**

Результаты EFS и CIR после ТГСК при ОМЛ в зависимости от временного периода

Figure 5

The results of EFS and CIR after HSCT in AML depending on the time period



Наши данные свидетельствуют, что все пациенты с острыми лейкозами, имеющие показания к ТГСК в 1-й линии лечения или рецидиве, должны быть трансплантированы от любого доступного донора, поскольку это существенно повысит их шансы на выздоровление.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Aleinikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

Prudnikov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7899-3773>

Mareiko Yu.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4172-9466>

Kirsanova N.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3193-4864>

Minakovskaya N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4814-804X>

Литература

1. Karachunskiy A., Tallen G., Roumiantseva J., Lagoiko S., Chervova A., von Stackelberg A., et al.; ALL-MB study group. Reduced vs. standard dose native *E. coli*-asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: long-term results of the randomized trial Moscow-Berlin 2002. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145 (4): 1001–12. DOI: 10.1007/s00432-019-02854-x
2. Шелихова Л.Н., Илюшина М.А., Семиглазова К.В., Шеховцова Ж.Б., Шашелева Д.А., Хисматуллина Р.Д. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплогенетического донора с TCR- $\alpha\beta$ -деплецией у детей с химиорезистентным острым миелобластным лейкозом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (2): 11–21.
3. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей: эмпирические, биологические и организационные аспекты. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015; 14 (1): 5–15.
4. Pui C.H., Mullighan C.G., Evans W.E., Relling M.V. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood* 2012; 120 (6): 1165–74.
5. Dalle J.H., Balduzzi A., Bader P., Lankester A., Yaniv I., Wachowiak J., et al. Allogeneic stem cell transplantation from HLA-mismatched donors for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia treated according to the 2003 BFM and 2007 international BFM studies: impact of disease risk on outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (9): 1848–55.
6. Olliansky D.M., Rizzo J.D., Aplan P.D., Arceci R.J., Leone L., Ravindranath Y., et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myeloid leukemia in children: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13 (1): 1–25.
7. Balduzzi A., Valsecchi M.G., Uderzo C., De Lorenzo P., Klingebiel T., Peters C., et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 2005; 366 (9486): 635–42.
8. Brissot E., Rialland F., Cahu X., Strullu M., Corradini N., Thomas C., et al. Improvement of overall survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children and adolescents: a three-decade experience of a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 267–72.
9. Bakhtiar S., Salzmann-Manrique E., Hutter M., Krenn T., Duerken M., Faber J., et al. AlloHSCt in paediatric ALL and AML in complete remission: improvement over time impacted by accreditation? *Bone Marrow Transplantation* 2019; 54 (5): 737–45. DOI: 10.1038/s41409-018-0341-z
10. Zhang M.J., Davies S.M., Camitta B.M., Logan B., Tiedemann K., Eapen M., et al. Comparison of outcomes after HLA-matched sibling and unrelated donor transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1204–10.
11. Peters C., Cornish J.M., Parikh S.H., Kurtzberg J. Stem Cell Source and Outcome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCt) in Children and Adolescents with Acute Leukemia. *Pediatr Clin North Am* 2010; 57 (1): 27–46.
12. Wawrzyniak-Dzierżek E., Gajek K., Ślęzak A., Rybka B., Ryczan-Krawczyk R., Gorczyńska E., et al. Pediatric unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide and reduced intensity, TBI-free conditioning regimens in salvage transplantations. *Adv Clin Exp Med* 2019; 28 (9): 1223–8.
13. Munchel A.T., Kasamon Y.L., Fuchs E.J. Treatment of hematological malignancies with nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation and high dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011; 24 (3): 359–68.
14. Leung W., Campana D., Yang J., Pei D., Coustan-Smith E., Gan K., et al. High success rate of hematopoietic cell transplantation regardless of donor source in children with very high-risk leukemia. *Blood* 2011; 118 (2): 223–30.
15. Boztug H., Sykora K.-W., Slatte M., Zecca M., Veys P., Lankester A., et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation Analysis of Treosulfan Conditioning Before Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents with Hematological Malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 139–48.
16. Mateos M.K., O'Brien T.A., Oswald C., Gabriel M., Ziegler D.S., Cohn R.J., et al. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1520–7.
17. Willasch A.M., Peters C., Sedláček P., Dalle J.H., Kitra-Roussou V., Yesilipek A., et al. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or chemotherapy? – A multicenter EBMT-PDWP study. *Bone Marrow Transplant* 2020. DOI: 10.1038/s41409-020-0854-0

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-71-82

Эффективность режимов профилактики реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от неродственного донора у детей: опыт одного Центра

Н.В. Сидорова¹, А.С. Слинин^{1,2}, Е.Б. Мачнева^{1,3}, В.В. Константинова^{1,3}, А.Е. Буря³,
Е.А. Пристанкова³, О.Л. Благоданова³, Е.В. Скоробогатова³, К.И. Киргизов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

³Обособленное структурное подразделение Российской детской клинической больницы ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – одно из самых частых и опасных осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Вопрос оптимального режима профилактики РТПХ при трансплантациях от альтернативных доноров у детей в настоящее время остается нерешенным. Материалы и методы. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В анализ вошли 256 ТГСК от неродственных доноров, проведенных в 2003–2019 гг., медиана возраста пациентов 7,1 года. Источник гемопоэтических стволовых клеток (ГСК): костный мозг (КМ) – 76% ($n = 194$), периферические стволовые клетки крови (ПСКК) – 24% ($n = 62$). Профилактика РТПХ включала препараты такролимус (Tacro), циклоспорин А (CsA), метотрексат (Mtx), микофенолата мофетил (MMF) в комбинациях Tacro/Mtx ($n = 98$), Tacro/MMF ($n = 102$), Tacro/Mtx + MMF ($n = 3$), CsA/Mtx ($n = 24$), CsA/Mtx + MMF ($n = 12$), CsA + MMF ($n = 14$). Медиана наблюдения составила 8,9 года. Достоверного влияния на токсичность терапии (мукозит желудочно-кишечного тракта III–IV степени, нефротоксичность, гепатотоксичность) комбинация агентов для профилактики РТПХ не оказала ($p = 0,4$; $p = 0,24$ и $p = 0,62$ соответственно). В нашем исследовании показано, что наилучшие результаты были достигнуты при использовании комбинации Tacro/CsA с низкими дозами Mtx, применение которых положительно влияло на общую выживаемость ($p = 0,035$) у пациентов всех нозологических групп, а также на уровень 2-летней безрецидивной выживаемости в группе детей со злокачественными заболеваниями ($p = 0,671$). В общей группе пациентов при оценке общей выживаемости отмечено, что худшие результаты были достигнуты при включении в режим профилактики MMF. На опыте лечения большой группы пациентов были показаны эффективность и безопасность применения режимов профилактики РТПХ при неродственных трансплантациях неманипулированных ГСК на базе блокаторов кальциневрина и Mtx как для злокачественных, так и незлокачественных заболеваний у детей.

Ключевые слова: дети, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина»

Сидорова Н.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 71–82.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-71-82

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 07.05.2020

Принята к печати 12.05.2020

Контактная информация:

Сидорова Наталья Валерьевна, заведующая отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23 E-mail: valerevna25@mail.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 07.05.2020

Accepted 12.05.2020

The efficacy of the regimens of “graft versus host” disease prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in children: single center experience

N.V. Sidorova¹, A.S. Slinin^{1, 2}, E.B. Machneva^{1, 3}, V. V. Konstantinova^{1, 3}, A.E. Burya³, E.A. Pristanskova³, O.L. Blagonravova³, E.V. Skorobogatova³, K.I. Kirgizov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

³Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Natalia V. Sidorova, Head of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia, 115478, Moscow, Kashirskoe Shosse, 23 E-mail: valerevna25@mail.ru

“Graft versus host” disease (GvHD) is one of the most frequent and severe complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). The optimal model of GvHD prophylaxis in allo-HSCT from alternative donors in children currently remains actual question. Materials and methods. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russian Federation. Two hundred fifty six allo-HSCT were made during the period 2003–2019 from matched unrelated donors (MUD). Age median was 7.1 years old. The source of hematopoietic stem cells (HSCs) bone marrow – 76% ($n = 194$), peripheral blood stem cells – 24% ($n = 62$). GvHD prophylaxis included: tacrolimus (Tacro), cyclosporin A (CsA), methotrexate (Mtx), mycophenolate mofetil (MMF), in following combinations Tacro/Mtx ($n = 98$), Tacro/MMF ($n = 102$), tacro/Mtx + MMF ($n = 3$), CsA/Mtx ($n = 24$), CsA/Mtx + MMF ($n = 12$), CsA + MMF ($n = 14$). Median follow-up 8.9 years. GvHD prophylaxis regimen did not affect significantly the toxicity of therapy (toxicity: severe mucositis grade III–IV, nephrotoxicity, hepatotoxicity) ($p = 0.4$; $p = 0.24$; $p = 0.62$ respectively). In our study the rate of the overall survival (OS) has significant differences in depending of the source of prevention GvHD. The using a combination of tacrolimus and cyclosporine with low doses of methotrexate had a positive effect on OS ($p = 0.035$) in patients of common non-malignant and malignant groups, as well as on the level of 2-year relapse-free survival in the group of children with malignant disorders ($p = 0.671$). In the general group the OS the worst results were achieved when MMF was included in the prophylaxis model. In this experience of treating of a large cohort of patients the choice of calcineurin inhibitors and methotrexate as the agent GvHD prophylaxis showed the efficacy and safety for non-manipulated MUD for both malignant and non-malignant diseases in children.

Key words: children, hematopoietic stem cell transplantation, “graft versus host” disease

Sidorova N.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 71–82.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-71-82

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является одним из самых частых и опасных осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Поэтому важным компонентом пост-трансплантационного ведения пациентов является назначение адекватного режима профилактики РТПХ. В среднем у 30–50% пациентов определяются клинические признаки острой РТПХ (ОРТПХ), при этом около 15% будут иметь тяжелую форму РТПХ (III–IV степени) [1, 2]. Частота развития хронической формы РТПХ (хРТПХ), по разным данным, составляет от 20 до 60%. Особенно стоит отметить тот факт, что среди причин летальности пациентов в поздние сроки после алло-ТГСК хРТПХ занимает 2-е место после рецидива заболевания и составляет до 25% [3, 4]. Основным фактором риска для развития хРТПХ – предшествующая ОРТПХ [5–8]. Из-за небольшого количества данных рандомизированных масштабных клинических исследований существуют значительные различия в подходах к ведению ОРТПХ во всем мире.

Наряду с этим не существует стандартизованных клинических протоколов, дающих объективную оценку ответа на лечение пациентов с РТПХ, что является серьезным препятствием для эффективного проведения исследований и создания новых протоколов для взятия под контроль всех случаев РТПХ.

Основными подходами к профилактике РТПХ в случае аллогенных трансплантаций являются схемы на основе блокаторов кальциневрина. Так, предложенная схема, разработанная группой из Сизтла, основанная на применении циклоsporина А (CsA) в комбинации с коротким курсом метотрексата (Mtx), была определена как основная [9–12]. Эффективность данной схемы была доказана при алло-ТГСК, источником которых являлся костный мозг (КМ) от полностью совместимого родственного донора, но для трансплантаций периферических стволовых клеток крови (ПСКК) либо при использовании неродственного донора данная схема оказалась менее эффективной – появилась потребность в разработке новых подходов [13]. Вслед за этим в практику был внедрен еще один препарат семейства ингибиторов транскрипционных факторов Т-клеток – такролимус (Tacro). Схема Tacro в комбинации с коротким курсом Mtx была рекомендована как основная форма профилактики РТПХ и широко применялась в США и Японии [14–17]. Однако, несмотря на доказанное значительное снижение частоты ОРТПХ II–IV степени, до настоящего времени не было продемонстрировано улучшения общей выживаемости (ОВ) при использовании комбинации Tacro/Mtx в сравнении с комбинацией CsA/Mtx [14, 15]. Применение микофенолата мофетила (MMF) в качестве иммуносупрессивного агента в комбинации с CsA показало эффективность перед комбинацией CsA/Mtx, если использовались режимы кондиционирования со сниженной токсич-

ностью. Особенно было отмечено снижение рисков развития мукозитов при таком подходе. Но эта схема имеет ряд ограничений, связанных с риском развития тяжелой цитопении и реактивации цитомегаловирусной инфекции [18, 19]. Однако эффективность этих схем была показана преимущественно в группах с использованием полностью совместимого родственного донора либо у взрослых пациентов. Учитывая расширение пула пациентов детского возраста, нуждающихся в аллогенной трансплантации и не имеющих полностью совместимого родственного сиблинга, фактически около 75% из них будут рассматриваться в формате трансплантации от так называемого альтернативного (неродственного, гаплоидентичного) донора и, соответственно, вопрос планирования базисной профилактики РТПХ у таких пациентов до сих пор окончательно не решен [20–26].

На текущий момент не существует единого подхода к профилактике РТПХ для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от альтернативных доноров у детей, но некоторые аспекты были изучены в ряде исследований [23, 27–30]. Кроме того, на текущий момент продолжаются дискуссии относительно преимуществ выполнения иммуномангнитной деплеции трансплантата над медикаментозной профилактикой. Существенных различий в терапии деплетированным продуктом и неманипулированными гемопоэтическими стволовыми клетками (ГСК) значимо не выявлено [31–34]. Существуют и дополнительные факторы, влияние которых обуславливает эффективность какой-либо из существующих схем. Помимо агентов, включенных в схему базисной профилактики РТПХ, на частоту ее развития влияет возраст донора, отказ от включения в кондиционирование антитимоцитарного глобулина и статус основного заболевания ($p \leq 0,040$) [35]. Также было показано, что частота оРТПХ значительно снизилась с течением времени за счет улучшения сопроводительной терапии и что дети в возрасте от 2 до 12 лет имеют самый низкий уровень риска развития оРТПХ и хрРТПХ [36]. Также использование нативного КМ снижает риск развития хрРТПХ, что особенно важно при проведении ТГСК пациентам с незлокачественными заболеваниями [25, 37]. Учитывая этот факт, необходима усиленная профилактика РТПХ при использовании ПСКК, особенно когда серотерапия не включена в протокол предтрансплантационного кондиционирования при совместимых родственных трансплантациях пациентам со злокачественными новообразованиями (ЗНО) [35, 37, 38]. Результаты исследования группы BFM показали, что при сравнении результатов трансплантаций от 10/10 или 9/10 HLA-идентичного родственного или неродственного донора не было достоверно выявлено различий с точки зрения трансплантат-ассоциированной леталь-

ности, ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ) у пациентов педиатрического профиля [25]. Однако, по другим данным, проведение алло-ТГСК от 9/10 HLA-совместимого неродственного донора достоверно повышает частоту развития хрРТПХ у детей [39]. За прошедшие годы произошло существенное расширение знаний основ Т-клеточной иммунологии, патофизиологии заболевания, разработаны новые лекарственные средства. Исследования новых агентов проводились главным образом в испытаниях II фазы, в которых сообщалось о значительном снижении частоты оРТПХ до 20% (т. е. диапазон, который может потребовать последующих испытаний III фазы) [18]. Помимо новых разработок до настоящего времени остается актуальным вопрос по снижению интенсивности схем профилактики РТПХ в группе пациентов с высоким риском рецидива ЗНО. Вместе с тем из-за известных поздних эффектов, связанных с использованием многих режимов профилактики, которые включают нарушения костного минерального обмена, кардиопатию, неврологические осложнения, гипогаммаглобулинемию и рецидивирующие инфекции, модификация терапии должна быть основана на избегании эскалации иммуносупрессии при алло-ТГСК [40, 41]. Поэтому для обсуждения остается актуальным вопрос: может ли комбинация базисной профилактики РТПХ повлиять на исход лечения и существует ли на сегодняшний день возможность улучшить результаты лечения детей методом алло-ТГСК от неродственных доноров за счет оптимизации схем базисной профилактики РТПХ?

Цель исследования: провести анализ протоколов базисной профилактики РТПХ при аллогенной трансплантации неманипулированных ГСК от неродственного донора у детей в рамках ретроспективного исследования на основе анализа данных пациентов, которые получали терапию в условиях РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. В исследование включены алло-ТГСК, проведенные в отделении трансплантации костного мозга РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова. В период с 20.05.2003 по 01.06.2019 было выполнено 256 трансплантаций неманипулированных ГСК от неродственных доноров пациентам с онкогематологическими заболеваниями. Всем пациентам решением консилиума были определены показания к алло-ТГСК от неродственного донора, учитывая отсутствие полностью HLA-совместимого родственного донора.

Поиск подходящего донора осуществлялся в Российском и международных регистрах в соответствии с протоколом Европейской федерации иммуногенетики (EFI). Забор трансплантата в 254 случаях выполнялся центрами по обеспечению заготовки, хранения и транспортировки ГСК, в 2 случаях забор был проведен силами отделения трансплантации костного мозга РДКБ. Возраст пациентов – от 7 месяцев до 17 лет (медиана 7,1 года), среди них было 35,2% ($n = 90$) девочек и 64,8% ($n = 166$) мальчиков. Нозологическая структура: приобретенная апластическая анемия – 36 (14%), миелопролиферативные заболевания (МПЗ) – 100 (39%), лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) – 43 (16,8%), первичные иммунодефициты – 19 (7,4%), врожденные болезни накопления – 32 (12,5%), наследственные аплазии кроветворения – 14 (5,5%), гистиоцитоз – 4 (1,6%), другие редкие заболевания – 8 (3,1%). Пациентам с онкогематологическими заболеваниями было выполнено 143 трансплантации, при незлокачественной патологии – 113. Впервые были выполнены 242 (94,5%) алло-ТГСК, 14 (5,5%) пациентов получили повторные трансплантации, учитывая разнородность предтрансплантационного лечения у пациентов, в анализ они были включены как первичные. По степени HLA-совместимости в анализ были включены 79,7% ($n = 204$) неродственных трансплантаций от полностью совместимого донора по 10 аллелям из 10 и 20,3% ($n = 52$) – от полностью совместимого неродственного донора по 1 аллелю либо антигену. Источником ГСК в 76% ($n = 194$) случаев был КМ, в 24% ($n = 62$) случаев – ПСКК, мобилизованные гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Регистрация клеточного состава трансплантата включала подсчет общего количества трансплантированных нуклеаров на 1 кг массы тела реципиента CD34⁺ – от 1,4 до 23 (медиана – 7,63) тыс/мкл, НК – от 1,5 до 38,0 (медиана – 8,0) тыс/мкл и CD3⁺ – от 0,003 до 54 (медиана – 2,0) тыс/мкл. В течение 16 лет применялись различные режимы кондиционирования у детей, а также несколько комбинаций базисной профилактики РТПХ. В 8 случаях кондиционирование проводилось по протоколу с тотальным облучением тела (TOT) (TOT 12 Гр + этопозид), в 27 – MAC-Treo (треосульфат + флударабин), в 82 – MAC-Treo-Mel (треосульфат + флударабин + мелфалан), в 18 – MAC-Bu (бусульфат + флударабин), в 56 – MAC-Bu-Mel (бусульфат + флударабин + мелфалан), в 35 – по иммуноаблативным протоколам, в 27 случаях использовались режимы со сниженной токсичностью в силу различных факторов, связанных с конкретной клинической ситуацией. Режимы базисной профилактики РТПХ, как правило, включали комбинации CsA или Tacro с другими препаратами, такими как

Mtx, MMF или мофетилловая кислота. У 38% ($n = 98$) пациентов применялась комбинация Tacro/Mtx, у 40% ($n = 102$) – Tacro и MMF, у 1% ($n = 3$) – Tacro и Mtx + MMF, режим CsA/Mtx использовался у 9% ($n = 24$) пациентов, CsA/Mtx + MMF у 4,5% ($n = 12$), CsA/MMF – у 5% ($n = 14$), 1% ($n = 3$) пациентов получили нестандартные комбинации препаратов. Длительность наблюдения составила от 6 мес до 16 лет (медиана 8,9 года). Анализ данных проводился в специализированном статистическом пакете SPSS с применением методов описательной статистики (средние значения, медианы), непараметрических критериев (точный тест Фишера, критерий хи-квадрат), методов анализа выживаемости (метод Каплана–Майера, тест log-rank).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Функция трансплантата. Первичное неприживание/отторжение трансплантата. При анализе частоты первичного неприживания трансплантата в группах пациентов, получивших различные комбинации препаратов для профилактики РТПХ, мы не получили достоверно значимых различий. Среди пациентов, получивших профилактику в режиме Tacro/Mtx, было отмечено 6% ($n = 6$) случаев неприживания, в группе Tacro/MMF – 5% ($n = 5$), а при использовании CsA/MMF/Mtx – 33,3% ($n = 4$). У пациентов, получивших CsA/Mtx или CsA/MMF, потери функции трансплантата зафиксировано не было. Кроме того, не зафиксировано достоверной разницы в зависимости от источника трансплантата (таблица 1).

Токсичность терапии. Регистрация тяжелых токсических осложнений у пациентов, получивших различные схемы профилактики, показала отсутствие достоверно значимых токсических осложнений при использовании любой комбинации агентов, что представлено в таблице 2.

Острая реакция «трансплантат против хозяина». Клиническая картина оРТПХ наблюдалась у 67,5% ($n = 173$) пациентов, при этом оРТПХ III–IV степени была зафиксирована у 15,2% ($n = 39$) больных, перенесших алло-ТГСК от неродственного донора. Проанализирована частота регистрации оРТПХ в зависимости от режима профилактики. Так, чаще всего оРТПХ встречалась у пациентов при использовании режима Tacro/MMF – 76% ($n = 77$). При использовании данного режима была зафиксирована и наибольшая частота оРТПХ III–IV степени тяжести – 22,5% ($n = 23$). Реже всего оРТПХ регистрировалась при использовании режимов Tacro/Mtx и Tacro/Mtx/MMF – 60% ($n = 59$) и 33% ($n = 1$) соответственно. Частота хрРТПХ регистрировалась, в зависимости от режима профилактики, в коридоре от 21 до 33% ($p = 0,834$), что представлено в таблице 3.

Таблица 1

Характеристика функции трансплантата в зависимости от режима профилактики РТПХ

Table 1

Transplant function characteristics depending on prophylaxis regimen

Режим профилактики (источник ГСК) Prophylaxis regimen (HSC source)	День восстановления лейкопоза (медиана) Engraftment day (median)	Повторные ТГСК Second HSCT	Неприживление/ отторжение Graft failure/rejection	p
Tacro/Mtx (КМ/ВМ) (n = 74)	+20,5	n = 2	4% (n = 3)	0,16
Tacro/Mtx (ПСКК/РВСК) (n = 24)	+19,9	n = 4	12,5% (n = 3)	
Tacro/MMF (КМ/ВМ) (n = 85)	+17,9	n = 2	4% (n = 3)	0,19
Tacro/MMF (ПСКК/РВСК) (n = 17)	+14,8	n = 2	11,7% (n = 2)	
CsA/Mtx (КМ/ВМ) (n = 15)	+22,4	n = 1	0	-
CsA/Mtx (ПСКК/РВСК) (n = 9)	+18,1	n = 0	0	
CsA/MMF (КМ/ВМ) (n = 8)	+21,3	0	0	-
CsA/MMF (ПСКК/РВСК) (n = 6)	+19,2	0	0	
CsA/Mtx + MMF (КМ/ВМ) (n = 10)	+19,8	n = 1	30% (n = 3)	0,58
CsA/Mtx + MMF (ПСКК/РВСК) (n = 2)	+15	0	50% (n = 1)	

Note. GvHD – "graft versus host" disease; HSC – hematopoietic stem cell; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; BM – bone marrow; PBSC – peripheral blood stem cells.

Таблица 2

Токсичность режимов профилактики РТПХ

Table 2

Toxicity of GvHD prevention regimens

Режим профилактики Prophylaxis regimen	Токсичность ЖКТ III–IV степени Gut toxicity, grade III–IV		Нефротоксичность Nephrotoxicity		Печеночная токсичность Liver toxicity	
	n	%	n	%	n	%
Tacro/Mtx (n = 98)	41	42	36	38	11	11
Tacro/MMF (n = 102)	49	48	36	35	6	6
Tacro/Mtx/MMF (n = 3)	1	33	1	33	0	0
CsA/Mtx (n = 25)	16	64	3	12	2	8
CsA/MMF (n = 12)	4	33	5	42	1	8
CsA/MMF (n = 14)	6	43	2	14	0	0
p	0,40		0,24		0,62	

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Таблица 3

Влияние режима профилактики на частоту развития РТПХ

Table 3

Dependence of prophylaxis regimen on GvHD frequency

Режим профилактики Prophylaxis regimen	I–IV степень Grade I–IV	III–IV степень Grade III–IV	хРТПХ cGvHD	ОВ OS
Tacro/Mtx (n = 98)	60% (n = 59)	10% (n = 10)	25% (n = 24)	73,4 ± 4,5%
Tacro/MMF (n = 102)	76% (n = 77)	22,5% (n = 23)	31% (n = 32)	50,1 ± 5,1%
Tacro/Mtx/MMF (n = 3)	33% (n = 1)	0	33% (n = 1)	50,0 ± 35,4%
CsA/Mtx (n = 25)	68% (n = 17)	16% (n = 4)	32% (n = 8)	83,1 ± 7,8%
CsA/Mtx/MMF (n = 12)	75% (n = 9)	15,4 (n = 2)	31% (n = 4)	64,3 ± 14,6%
CsA/Mtx (n = 15)	67% (n = 10)	0	21% (n = 3)	78,6 ± 11,0%
p	0,200	0,095	0,843	0,035

Note. cGvHD – chronic "graft versus host" disease; OS – overall survival

Таблица 4

Частота возникновения оРТПХ в зависимости от источника ГСК и режима профилактики

Table 4

The frequency of aGvHD depending on the source of HSCs and prophylaxis of GvHD

Режим профилактики (источник ГСК) Prophylaxis regimen (source of HSCs)	оРТПХ aGvHD	p	оРТПХ III–IV степени Grade III–IV	p
Tacro/Mtx (КМ/ВМ) (n = 74)	59% (n = 44)	0,494	8% (n = 6)	0,202
Tacro/Mtx (ПСКК/РВСК) (n = 24)	63% (n = 15)		17% (n = 4)	
Tacro/MMF (КМ/ВМ) (n = 84)	76% (n = 64)	0,465	23% (n = 19)	0,621
Tacro/MMF (ПСКК/РВСК) (n = 18)	72% (n = 13)		22% (n = 4)	
CsA/Mtx (КМ/ВМ) (n = 15)	60% (n = 9)	0,274	20% (n = 3)	0,468
CsA/Mtx (ПСКК/РВСК) (n = 10)	80% (n = 8)		10% (n = 1)	
CsA/MMF (КМ/ВМ) (n = 10)	70% (n = 7)	0,566	0	-
CsA/MMF (ПСКК/РВСК) (n = 5)	60% (n = 3)		0	
CsA/Mtx + MMF (КМ/ВМ) (n = 10)	70% (n = 7)	0,546	10% (n = 1)	0,318
CsA/Mtx + MMF (ПСКК/РВСК) (n = 2)	100% (n = 2)		50% (n = 1)	

Note. aGvHD – acute "graft versus host" disease.

Таблица 5

ОВ в зависимости от профилактики РТПХ и источника ГСК

Table 5

OS depending of GvHD prophylaxis and HSCs source

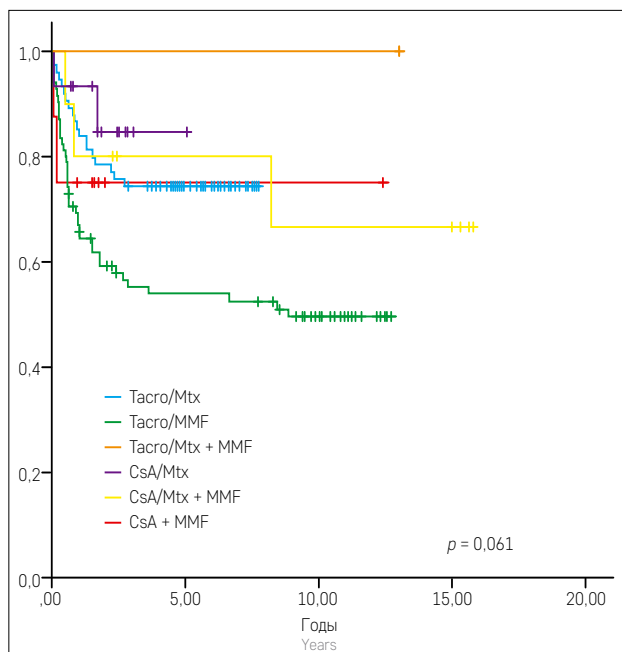
Режим профилактики (источник ГСК) Prophylaxis regimen (source of HSCs)	ОВ, % OS, %	<i>p</i>
Tacro + Mtx (КМ/ВМ)	74,3 ± 5,1	0,623
Tacro + Mtx (ПСКК/РБСК)	70,4 ± 9,4	
Tacro + MMF (КМ/ВМ)	49,6 ± 5,6	0,982
Tacro + MMF (ПСКК/РБСК)	52,9 ± 12,1	
Tacro/Mtx + MMF (КМ/ВМ)	100,0 ± 0,0	0,317
Tacro/Mtx + MMF (ПСКК/РБСК)	0,0 ± 0,0	
CsA/Mtx (КМ/ВМ)	84,8 ± 10,0	0,681
CsA/Mtx (ПСКК/РБСК)	80,0 ± 12,6	
CsA + MMF (КМ/ВМ)	66,7 ± 16,1	0,448
CsA + MMF (ПСКК/РБСК)	50,0 ± 35,4	
CsA/Mtx + MMF (КМ/ВМ)	75,0 ± 15,3	0,651
CsA/Mtx + MMF (ПСКК/РБСК)	83,3 ± 15,2	

Рисунок 1

ОВ при использовании КМ в качестве источника ГСК в зависимости от профилактики РТПХ

Figure 1

OS when using BM as a source of HSCs, depending on the prophylaxis GvHD. MMF – mycophenolate mofetil



Влияние источника гемопоэтических стволовых клеток на развитие реакции «трансплантат против хозяина» и выживаемость. Частота развития оРТПХ у пациентов, получивших неманипулированный КМ, оказалась ниже в группах Tacro/Mtx – 59% ($n = 44$) и CsA/Mtx – 60% ($n = 9$) при уровне ОВ в группе Tacro/Mtx (КМ) – 74,3% и в группе CsA/Mtx (КМ) – 84,8% ($p = 0,061$) (рисунок 1, таблица 4). Частота развития оРТПХ у пациентов, получивших неманипулированные ПСКК, оказалась ниже в группах Tacro/Mtx и CsA/MMF – 63% ($n = 15$) и 60% ($n = 3$) соответственно, что также показало высокий уровень ОВ в этих группах: Tacro/Mtx (ПГСК) –

Рисунок 2

ОВ при использовании ПСКК в качестве источника ГСК в зависимости от профилактики РТПХ

Figure 2

OS when using PBSC as a source of HSCs depending of the prophylaxis GvHD

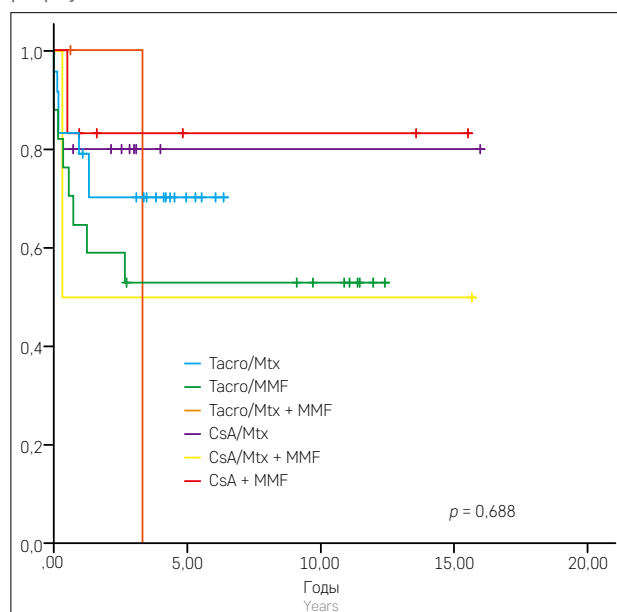
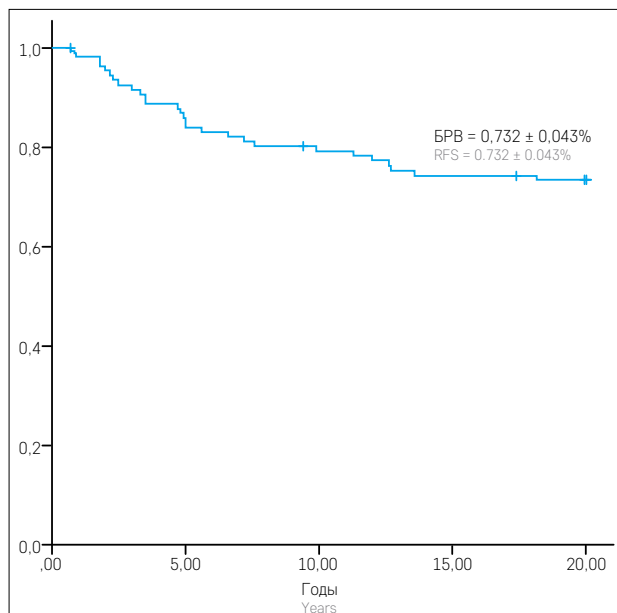


Рисунок 3

Двухлетняя БРВ при онкологических заболеваниях

Figure 3

Two-year relapse-free survival (RFS) in malignant diseases



70%, CsA/MMF (ПГСК) – 83% ($p = 0,525$) (рисунок 2, таблица 5). Частота развития тяжелой формы оРТПХ III–IV степени чаще всего наблюдалась при трансплантациях с режимом профилактики Tacro/MMF как с КМ – 23% ($n = 19$), так и ПСКК – 22% ($n = 4$) при низком уровне ОВ в этих группах: 49,6 и 52,9% соответственно. Применение в качестве источника ГСК КМ или ПСКК статистически значимо не влияло на частоту РТПХ (таблица 4).

Рисунок 4
Двухлетняя БРВ при злокачественной патологии в зависимости от источника ГСК

Figure 4
Two-year RFS in malignant diseases, depending on the HSCs

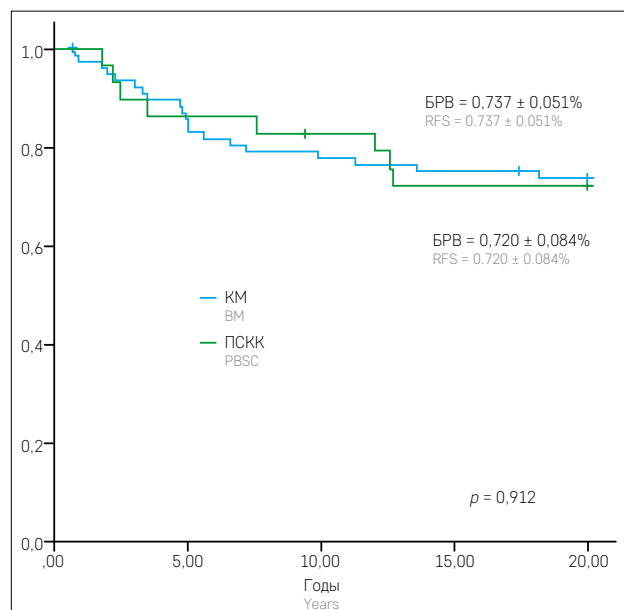
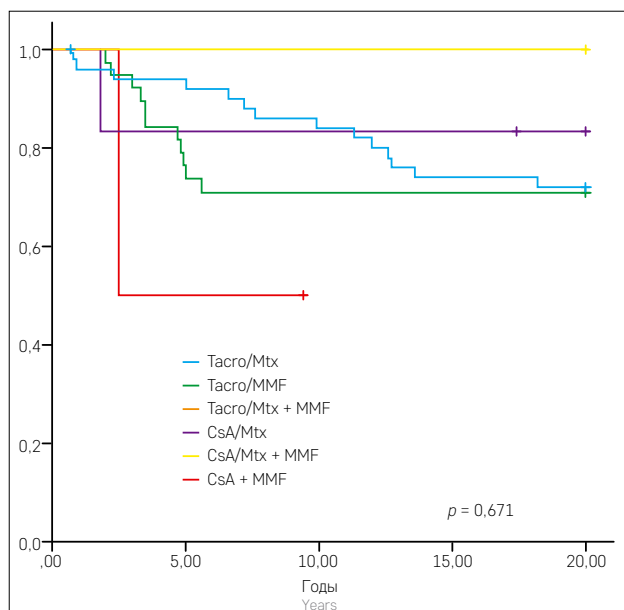


Рисунок 5
Двухлетняя БРВ в зависимости от режима профилактики РТПХ

Figure 5
Two-year RFS depending of the GvHD prophylaxis



Двухлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов со злокачественными новообразованиями. Особый интерес представляет выживаемость пациентов с ЗНО. Для анализа влияния схем профилактики РТПХ на 2-летнюю БРВ было сформировано 2 когорты пациентов с ЗНО: 1-я – МПЗ; 2-я – ЛПЗ. Определена 2-летняя БРВ у всех пациентов с ЗНО, включенных в исследование, которая составила $0,732 \pm 0,043\%$ (рисунок 3). На уровень 2-летней БРВ не оказал существенного влияния

Рисунок 6
Двухлетняя БРВ у пациентов с МПЗ и ЛПЗ

Figure 6
Two-year RFS in patients with myeloproliferative diseases (MPD) and lymphoproliferative diseases (LPD)

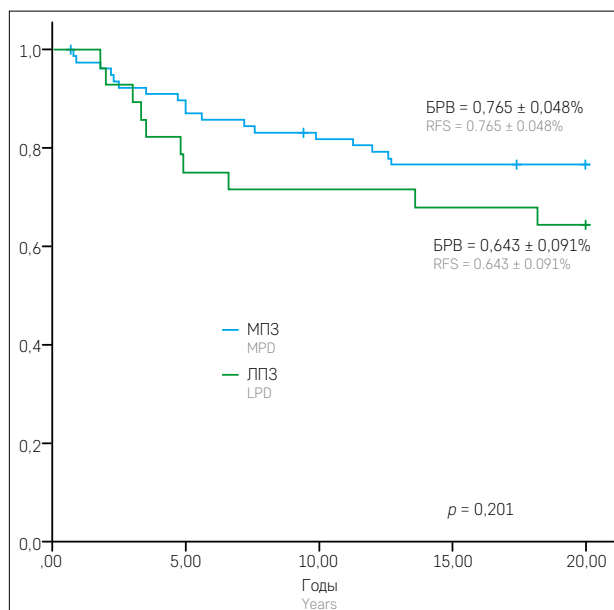
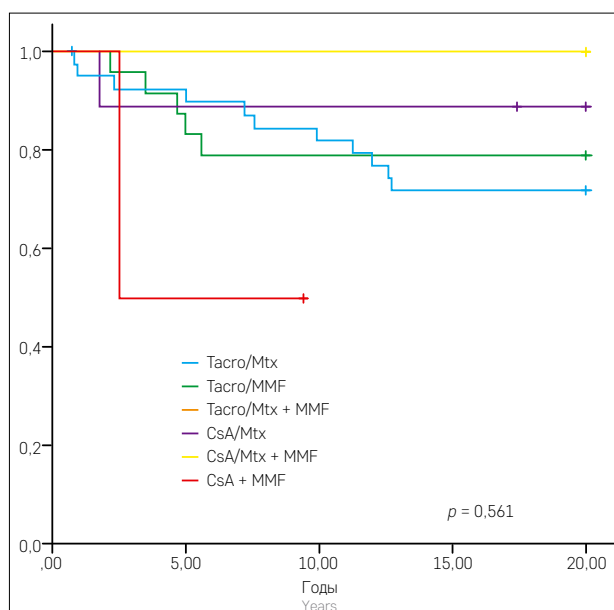


Рисунок 7
Двухлетняя БРВ при МПЗ в зависимости от режима профилактики РТПХ

Figure 7
Two-year RFS in MPD, depending the GvHD prophylaxis



источник ГСК (рисунок 4). При анализе влияния режима профилактики наблюдается снижение 2-летней БРВ при использовании схем с Такро, а также схем, в которых не используется Мtx в качестве второго агента ($p = 0,671$) (рисунок 5). Проведен анализ 2-летней БРВ у пациентов в зависимости от вида ЗНО (МПЗ и ЛПЗ) и режима профилактики. Уровень 2-летней БРВ между пациентами с МПЗ и ЛПЗ достоверно отличался ($p = 0,0201$) (рисунок 6). Увеличение 2-летней БРВ у пациентов при МПЗ

Таблица 6

ОВ в зависимости от режима профилактики РТПХ и источника ГСК у пациентов с ЗНО

Table 6

OS depending the prophylaxis GvHD and HSCs in patients with malignant diseases

Режим профилактики Prophylaxis regimen	МПЗ MPD	ЛПЗ LPD	КМ BM	ПСКК PBSC
Tacro + Mtx	0,685 ± 0,070%	0,615 ± 0,135%	0,698 ± 0,070%	0,587 ± 0,130%
Tacro/MMF	0,509 ± 0,088%	0,224 ± 0,083%	0,350 ± 0,071%	0,500 ± 0,144%
Tacro/Mtx + MMF	1,00 ± 0,0%	–	1,00 ± 0,0%	–
CsA/Mtx	0,750 ± 0,125%	1,00 ± 0,0%	0,750 ± 0,153%	0,857 ± 0,132%
CsA/Mtx + MMF	0,500 ± 0,250%	–	0,500 ± 0,354%	0,500 ± 0,354%
CsA/MMF	0,333 ± 0,272%	–	0,00 ± 0,0%	0,500 ± 0,354%
<i>p</i>	0,133	0,046	0,001	0,765

Рисунок 8

Двухлетняя БРВ при ЛПЗ в зависимости от режима профилактики РТПХ

Figure 8

Two-year RFS in LD depending the GvHD prophylaxis

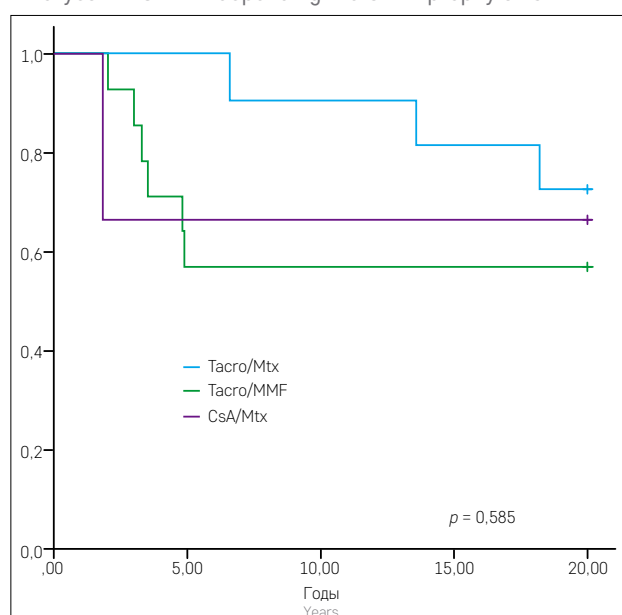


Рисунок 9

ОВ пациентов при неродственных ТГСК

Figure 9

OS in patients after matched unrelated donors

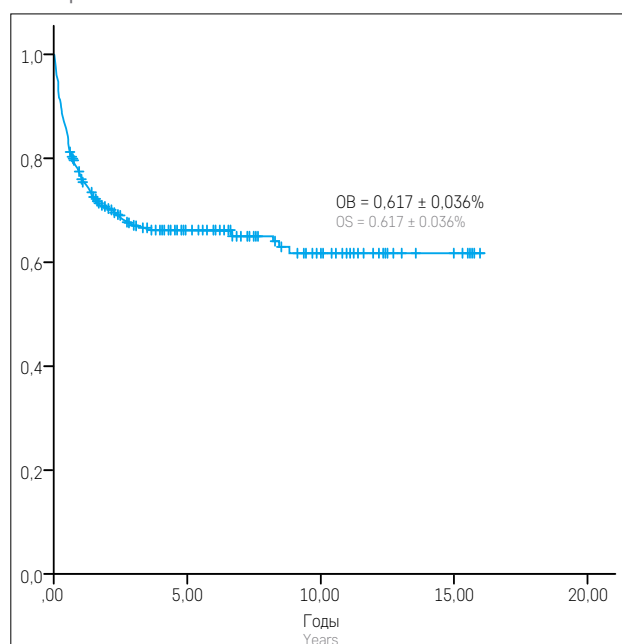


Рисунок 10

ОВ пациентов в зависимости от режима профилактики РТПХ

Figure 10

OS depending of the prophylaxis GvHD

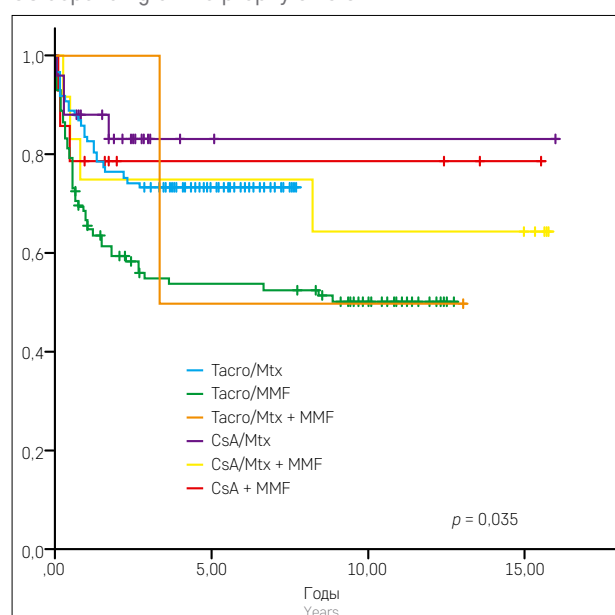


Рисунок 11

ОВ при ЗНО в зависимости от режима профилактики РТПХ

Figure 11

OS in malignant diseases depending the prophylaxis GvHD

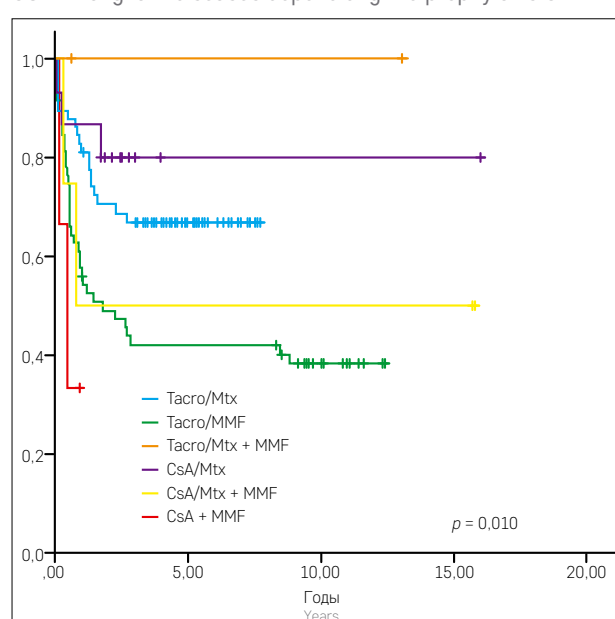


Таблица 7

ОВ в зависимости от режима профилактики и источника ГСК у пациентов с незлокачественной патологией

Table 7

OS depending the prophylaxis GvHD and HSCs in patients with non-malignant diseases

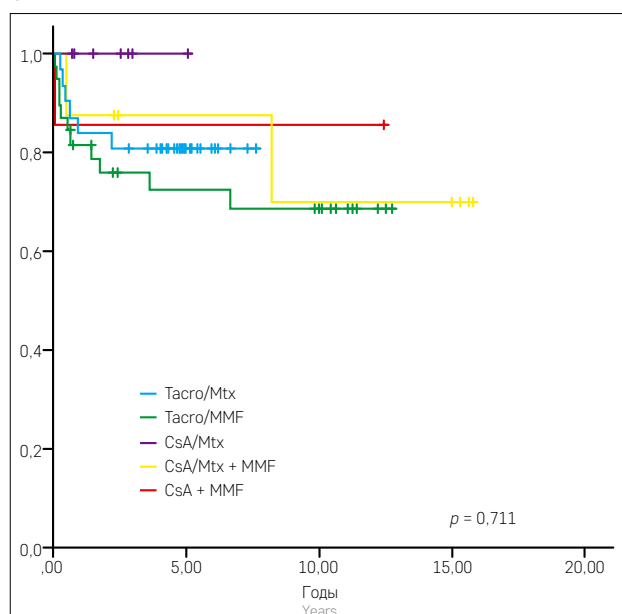
Режим профилактики Prophylaxis regimen	Источник ГСК	
	КМ BM	ПСКК PBSC
Такро + Mtx	80,6 ± 7,1%	88,9 ± 10,5%
Tacro/MMF	68,8 ± 7,9%	60,0 ± 21,9%
Tacro/Mtx + MMF	—	—
CsA/Mtx	100 ± 0,00%	66,0 ± 27,2%
CsA/Mtx + MMF	70,0 ± 18,2%	—
CsA/MMF	85,7 ± 13,2%	100 ± 0,00%
<i>p</i>	0,107	0,159

Рисунок 12

ОВ при незлокачественной патологии в зависимости от режима профилактики РТПХ

Figure 12

OS in non-malignant diseases depending the prophylaxis GvHD



отмечалось при использовании схем, включающих CsA и Mtx в качестве второго агента. Хуже всего 2-летняя БРВ оказалась при включении Такро в режим профилактики и не включении в него Mtx ($p = 0,561$) (рисунок 7). Уровень 2-летней БРВ при ЛПЗ улучшался при использовании схем с Mtx в качестве второго агента (рисунок 8) ($p = 0,585$).

Общая выживаемость всей группы пациентов.

ОВ пациентов в нашем исследовании составила 61,7 ± 3,6% (рисунок 4). Выживаемость пациентов, в зависимости от режима профилактики, показала увеличение ОВ при использовании режимов Такро/Mtx, CsA/Mtx, CsA/Mtx + MMF и снижение ОВ при схемах Такро/MMF, Такро/Mtx + MMF, CsA + MMF ($p = 0,035$) (рисунок 5). Проведен анализ ОВ в зависимости от злокачественной или незлокачественной природы заболе-

Рисунок 13

ОВ при МПЗ в зависимости от режима профилактики РТПХ

Figure 13

OS at MPD depending the prophylaxis GvHDGvHD

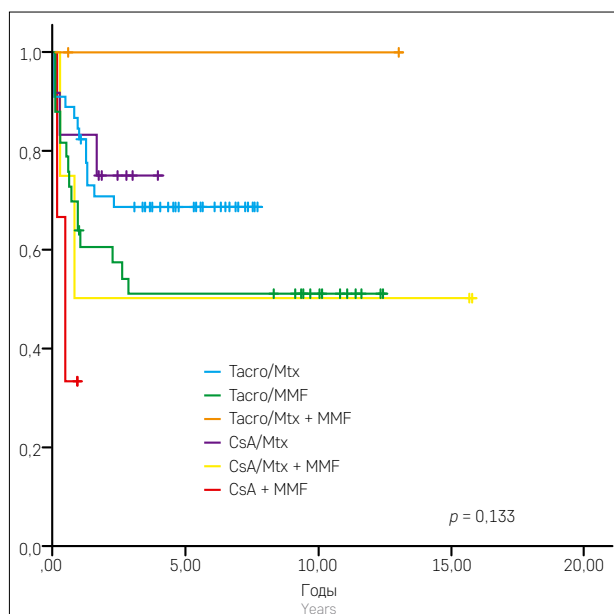
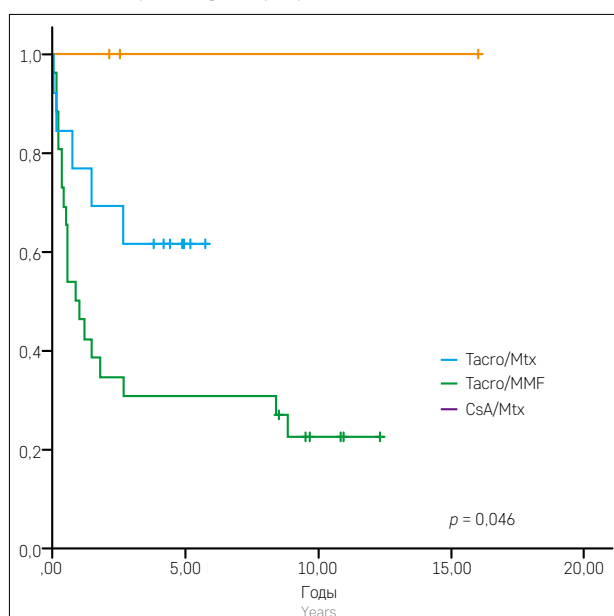


Рисунок 14

ОВ при ЛПЗ в зависимости от режима профилактики РТПХ

Figure 14

OS in LPD depending the prophylaxis GvHD



вания и режима профилактики РТПХ (рисунки 6 и 7). ОВ пациентов при незлокачественной патологии при использовании комбинации CsA/Mtx достигала 100%, худший результат отмечен при применении схемы Такро/MMF – 0,688 ± 0,079% ($p = 0,711$). При анализе ОВ пациентов с онкологической патологией в зависимости от режима профилактики РТПХ лучшие результаты показала схема CsA/Mtx – 80,0 ± 10,3%, при этом самый низкий уровень выживаемости оказался при использовании схем без включения Mtx в режим

профилактики: Tасго/ММФ – $38,2 \pm 6,4\%$, CsA/ММФ – $33,3 \pm 27,2\%$ ($p = 0,01$). Также мы оценили влияние вариантов терапии на ОВ у пациентов с МПЗ, где самый высокий уровень ОВ при использовании схемы CsA/Mtx – $0,750 \pm 0,125\%$ ($p = 0,133$) (рисунки 8). В группе ЛПЗ наиболее эффективным также оказался протокол CsA/Mtx с ОВ $0,615 \pm 0,135\%$ ($p = 0,046$) (рисунки 9).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из представленных данных, выбор режима профилактики РТПХ не влиял на неприживление и отторжение трансплантата. Профиль токсичности был сравним в группах с CsA и Tасго. Проявленная большая токсичность схем с Mtx, описанная в ряде работ, в нашем исследовании не подтвердилась [42]. При этом отмечалось чуть меньшее число тяжелых РТПХ в группе с CsA и Mtx. Одним из способов улучшения результатов лечения в проведенных ранее исследованиях являлась попытка исключения блокаторов кальциневрина из режимов профилактики [43], но в нашем анализе сравнимый и приемлемый профиль токсичности был достигнут при использовании комбинации блокаторов кальциневрина и Mtx, что не потребовало смены базового препарата. Из наиболее проблемных стоит выделить комбинации ингибиторов кальциневрина и ММФ, которые показали значительное снижение уровня ОВ, при этом достоверно не влияли на частоту РТПХ. Интересной является дискуссия о влиянии источника ГСК. В нашем исследовании было показано, что применение в качестве источника ГСК КМ или ПСКК статистически значимо не влияло на частоту РТПХ. Традиционно более высокие результаты достигаются при применении КМ, что соответствует современным представлениям при использовании неманипулированного трансплантата – при сравнимых показателях выживаемости риск РТПХ меньше [44, 45]. Однако в настоящее время имеются различные точки зрения относительно данного вопроса в зависимости от формата ТГСК и кондиционирования, что требует дальнейшего изучения для формирования стандартизованных протоколов [46]. Особое место в дискуссии о формате профилактики РТПХ занимают результаты лечения в зависимости

от режимов. В нашем исследовании было показано, что наилучшие результаты достигались при использовании комбинаций Tасго и CsA с низкими дозами Mtx, что коррелирует с рядом исследований [47]. Не меньший интерес представляет анализ 2-летней БРВ в группе детей с ЗНО. В нашем исследовании были показаны также лучшие результаты при использовании блокаторов кальциневрина и Mtx [48].

В общей группе при оценке ОВ отмечено, что худшие результаты были достигнуты при включении в режим профилактики ММФ, что не было ранее показано в других исследованиях [49]. В свою очередь, в настоящее время появились работы, призывающие пересмотреть классические подходы к профилактике РТПХ [50], что говорит о необходимости расширения проводимого исследования для получения клинически значимых результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика РТПХ у реципиентов неродственных трансплантаций является нерешенной проблемой современной детской онкологии-гематологии. В нашем исследовании был проанализирован опыт лечения большой группы пациентов, который показал эффективность и безопасность применения режимов профилактики РТПХ при неродственных трансплантациях неманипулированных ГСК на базе блокаторов кальциневрина и Mtx как для злокачественных, так и незлокачественных заболеваний у детей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Sidorova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

Slinin A.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2021-0465>

Machneva E.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

Konstantinova V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>

Burya A.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>

Pristanskova E.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>

Blagonravova O.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1587-3256>

Skorobogatova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Kirgizov K.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Литература

1. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., Socie G., Wingard J.R., Lee S.J., et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11 (12): 945–56. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004
2. Ferrara J.L., Levine J.E., Reddy P., Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373 (9674): 1550–61. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3

3. Flowers M.E., Inamoto Y., Carpenter P.A., Lee S.J., Kiem H.P., Petersdorf E.W., et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117 (11): 3214–9. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302109
4. Grube M., Holler E., Weber D., Holler B., Herr W., Wolff D. Risk factors and outcome of chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation—results from a single-center observational study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (10): 1781–91. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.06.020
5. Arai S., Arora M., Wang T., Spellman S.R., He W., Couriel D.R., Urbano-Ispizua A., et al. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (2): 266–74. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.021
6. Baird K., Cooke K., Schultz K.R. Chronic graft-versus-host disease (GvHD) in children. *Pediatr Clin N Am* 2010; 57 (1): 297–322. DOI: 10.1016/j.pcl.2009.11.003
7. Carpenter P.A., Kitko C.L., Elad S., Flowers M.E., Gea-Banacloche J.C., Halter J.P., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (7): 1167–87. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.024
8. Greinix H.T., Lodenkemper C., Pavletic S.Z., Holler E., Socie G., Lawitschka A., Halter J., Wolff D. Diagnosis and staging of chronic graft-versus-host disease in the clinical practice. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (2): 167–75. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.07.017
9. Storb R., Deeg H.J., Thomas E.D., Appelbaum F.R., Buckner C.D., Cheever M.A., et al. Marrow transplantation for chronic myelocytic leukemia: a controlled trial of cyclosporine versus methotrexate for prophylaxis of graft-versus-host disease. *Blood* 1985; 66 (3): 698–702.
10. Deeg H.J., Lin D., Leisenring W., Boeckh M., Anasetti C., Appelbaum F.R., et al. Cyclosporine or cyclosporine plus methylprednisolone for prophylaxis of graft-versus-host disease: a prospective, randomized trial. *Blood* 1997; 89 (10): 3880–7.
11. Bolwell B., Sobecks R., Pohlman B., Andresen S., Rybicki L., Kuczkowski E., Kalaycio M. A prospective randomized trial comparing cyclosporine and short course methotrexate with cyclosporine and mycophenolate mofetil for GvHD prophylaxis in myeloablative allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34 (7): 621–5. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704647
12. Kohno A., Morishita Y., Iida H., Sakamaki H., Yokozawa T., Kitaori K., et al. Low-dose cyclosporin A with short-term methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings: a prospective phase II study in Japanese patients. *Int J Hematol* 2006; 84 (1): 83–9. DOI: 10.1532/IJH97.05171
13. Storb R., Deeg H.J., Whitehead J., Appelbaum F., Beatty P., Bensinger W., et al. Methotrexate and cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314 (12): 729–35. DOI: 10.1056/NEJM198603203141201
14. Ratanatharathorn V., Nash R.A., Przepiora D., Devine S.M., Klein J.L., Weisdorf D., et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998; 92 (7): 2303–14.
15. Nash R.A., Antin J.H., Karanes C., Fay J.W., Avalos B.R., Yeager A.M., et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000; 96 (6): 2062–8.
16. Inamoto Y., Flowers M.E., Appelbaum F.R., Carpenter P.A., Deeg H.J., Furlong T., et al. A retrospective comparison of tacrolimus versus cyclosporine with methotrexate for immunosuppression after allogeneic hematopoietic cell transplantation with mobilized blood cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (7): 1088–92. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.01.017
17. Törlén J., Ringdén O., Garming-Legert K., Ljungman P., Winiarski J., Remes K., et al. A prospective randomized trial comparing cyclosporine/methotrexate and tacrolimus/sirolimus as graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2016; 101 (11): 1417–25. DOI: 10.3324/haematol.2016.149294
18. Zeiser R., Blazar B.R. Acute graft-versus-host disease: biologic process, prevention and therapy. *N Engl J Med* 2017; 377 (22): 2167–79. DOI: 10.1056/NEJMra1609337
19. Nash R.A., Johnston L., Parker P., McCune J.S., Storer B., Slattery J.T., et al. A phase I/II study of mycophenolate mofetil in combination with cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after myeloablative conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11 (7): 495–505. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.03.006
20. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2 (2): 28–42.
21. Schfer S.H., Finke J. Mismatched unrelated alternative donors for hematological malignancies. *Semin Hematol* 2016; 53 (2): 77–81. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2016.01.009
22. Алянский А.Л., Макаренко О.А., Иванова Н.Е., Головачева А.А., Кузмиш Е.В., Кучер М.А. и др. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 3 (2): 68–74.
23. Passweg J.R., Baldomero H., Peters C., Gaspar H.B., Cesaro S., Dreger P., et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (6): 744–50. DOI: 10.1038/bmt.2014.55
24. Lown R.N., Shaw B.E. Beating the odds: factors implicated in the speed and availability of unrelated haematopoietic cell donor provision. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48 (2): 210–9. DOI: 10.1038/bmt.2012.54
25. Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A., Schrauder A., Bader P., Ebell W., et al. 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* 2015; 33 (11): 1265–74. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.9747
26. Balduzzi A., Valsecchi M.G., Uderzo C., De Lorenzo P., Klingebiel T., Peters C., et al. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. *Lancet* 2005; 366 (9486): 635–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66998-X
27. Bacigalupo A., Socie G., Schrezenmeier H., Tichelli A., Locasciulli A., Fuehrer M., et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica* 2012; 97 (8): 1142–8. DOI: 10.3324/haematol.2011.054841

28. Bacigalupo A., Socié G., Schrezenmeier H., Tichelli A., Locasciulli A., Fuehrer M., et al. Survey of CMV management in pediatric allogeneic HSCT programs, on behalf of the inborn errors, infectious diseases and pediatric diseases working parties of EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (2): 276–9. DOI: 10.1038/bmt.2013.164
29. Jeljeli M., Guérin-Elkhourouj V., Porcher R., Fahd M., Leveillé S., Yakouben K., et al. Relationship between cytomegalovirus (CMV) reactivation, CMV-driven immunity, overall immune recovery and graft-versus-leukaemia effect in children. *Br J Haematol* 2014; 166 (2): 229–39. DOI: 10.1111/bjh.12875
30. Schechter T., Lewis V.A., Schultz K.R., Mitchell D., Chen S., Seto W., et al. Relationship between cyclosporine area-under-the curve and acute graft versus host disease in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplant: A prospective, multicenter study. *Pediatr Hematol Oncol* 2018; 35 (4): 288–96. DOI: 10.1080/08880018.2018.1520948
31. Schechter T., Lewis V.A., Schultz K.R., Mitchell D., Chen S., Seto W., et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after alphabeta T-cell and B-cell depletion. *Blood* 2017; 130 (5): 677–85. DOI: 10.1182/blood-2017-04-779769
32. Maschan M., Sheliikhova L., Ilushina M., Kurnikova E., Boyakova E., Balashov D., et al. TCRalpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (5): 668–74. DOI: 10.1038/bmt.2015.343
33. Federmann B., Bornhauser M., Meisner C., Kordelas L., Beelen D.W., Stuhler G., et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study. *Haematologica* 2012; 97 (10): 1523–31. DOI: 10.3324/haematol.2011.059378
34. Lang P., Feuchtinger T., Teltschik H.M., Schwinger W., Schlegel P., Pfeiffer M., et al. Improved immune recovery after transplantation of TCRalphabeta/CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 Suppl 2: S6–10. DOI: 10.1038/bmt.2015.87
35. Yang F., Lu D., Hu Y., Huang X., Huang H., Chen J., et al. Risk Factors for Graft-Versus-Host Disease After Transplantation of Hematopoietic Stem Cells from Unrelated Donors in the China Marrow Donor Program. *Ann Transplant* 2017; 22: 384–401. DOI: 10.12659/aot.902805
36. Qayed M., Wang T., Hemmer M.T., Spellman S., Arora M., Couriel D., et al. Influence of Age on Acute and Chronic GvHD in Children Undergoing HLA-Identical Sibling Bone Marrow Transplantation for Acute Leukemia: Implications for Prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (3): 521–528. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.11.004
37. Simonin M., Dalissier A., Labopin M., Willasch A., Zecca M., Mouhab A., et al. More chronic GvHD and non-relapse mortality after peripheral blood stem cell compared with bone marrow in hematopoietic transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study on behalf of the EBMT Paediatric Diseases Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52 (7): 1071–3. DOI: 10.1038/bmt.2017.66
38. Simonin M., Dalissier A., Labopin M., Willasch A., Zecca M., Mouhab A., et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med* 2012; 367 (16): 1487–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1203517
39. Сидорова Н.В., Пристанкова Е.А., Киргизов К.И., Константинова В.В., Буря А.Е., Благонравова О.Л. и др. Анализ факторов, связанных с неродственным донором гемопоэтических стволовых клеток, влияющих на результаты аллогенных трансплантаций у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (2): 23–8.
40. Скворцова Ю.В., Балашов Д.Н., Масчан М.А., Шелихова Л.Н., Масчан А.А. Динамическое наблюдение детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015; 2 (2): 50–9.
41. Скворцова Ю.В., Масчан А.А., Делягин В.М., Сидоренко Л.В., Цейтлин Г.Я., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Актуальные вопросы наблюдения, диагностики и реабилитации пациентов на отдаленных сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2014; 1 (2): 13–8.
42. Chaudhry H.M., Bruce A.J., Wolf R.C., Litwos M.R., Hogan W.J., Patnaik M.S., et al. The Incidence and Severity of Oral Mucositis. Among Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients: A Systematic Review. *Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (4): 605–16. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.014
43. Saini N., Nath R., Cerny J. Calcineurin Inhibitor-Free GvHD Prophylaxis With Sirolimus and Mycophenolate Mofetil Combination. *Ann Hematol* 2017; 96 (9): 1563–8. DOI: 10.1007/s00277-017-3062-2
44. Nakasone H., Kawamura K., Yakushijin K., Shinohara A., Tanaka M., Ohashi K., et al. BM is preferred over PBSCs in transplantation from an HLA-matched related female donor to a male recipient. *Blood Adv* 2019; 3 (11): 1750–60. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000077
45. Byrne M., Savani B.N., Mohty M., Nagler A. Peripheral blood stem cell versus bone marrow transplantation: A perspective from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Exp Hematol* 2016; 44 (7): 567–73. DOI: 10.1016/j.exphem.2016.04.005
46. Amouzegar A., Dey B.R., Spitzer T.R. Peripheral Blood or Bone Marrow Stem Cells? Practical Considerations in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfus Med Rev* 2019; 33 (1): 43–50. DOI: 10.1016/j.tmr.2018.11.003
47. Bleyzac N., Cuzzubbo D., Rénard C., Garnier N., Dubois V., Domenech C., et al. Improved Outcome of Children Transplanted for High-Risk Leukemia by Using a New Strategy of Cyclosporine-Based GvHD Prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (5): 698–704. DOI: 10.1038/bmt.2015.350
48. Adachi Y., Ozeki K., Ukai S., Sagou K., Fukushima N., Kohno A. Optimal dosage of methotrexate for GvHD prophylaxis in umbilical cord blood transplantation. *Int J Hematol* 2019; 109 (4): 440–50. DOI: 10.1007/s12185-019-02598-x
49. Yoshida S., Ohno Y., Nagafuji K., Yoshimoto G., Sugio T., Kamimura T., et al. Comparison of calcineurin inhibitors in combination with conventional methotrexate, reduced methotrexate, or mycophenolate mofetil for prophylaxis of graft-versus-host disease after umbilical cord blood transplantation. *Ann Hematol* 2019; 98 (11): 2579–91. DOI: 10.1007/s00277-019-03801-z
50. Lawitschka A., Lucchini G., Strahm B., Dalle J.H., Balduzzi A., Gibson B., et al. European Society for Blood, Marrow Transplantation (EBMT) Pediatric acute graft-versus-host disease prophylaxis and treatment: surveyed real-life approach reveals dissimilarities compared to published recommendations. *Transpl Int* 2020. DOI: 10.1111/tri.13601

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-83-92

Оценка эффективности аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при мукополисахаридозе I типа (синдром Гурлер): опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой

Т.А. Быкова, В.Н. Овечкина, А.А. Осипова, А.С. Боровкова, А.А. Доценко, И.В. Маркова, Е.В. Семенова, Л.С. Зубаровская, **Б.В. Афанасьев**

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Мукополисахаридоз I типа (МПС IH; синдром Гурлер) относится к наследственным болезням накопления, вызванным дефицитом лизосомального фермента альфа-L-идуронидазы. Использование ферментозаместительной терапии позволяет продлить жизнь пациентов до 6–12 лет, однако радикальным вариантом лечения этого заболевания в настоящее время является только аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Цель исследования: оценить влияние режимов кондиционирования различной интенсивности и профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) на основе антилимфоцитарного глобулина и посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦф) на общую (ОВ) и бессобытийную (БСВ) выживаемость, частоту развития РТПХ, динамику восстановления уровня альфа-L-идуронидазы и гликозаминогликанов (ГАГ), а также показатели восстановления сердечно-сосудистой системы и когнитивной функции после алло-ТГСК. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В исследование были включены 28 пациентов с МПС IH, которым выполнена алло-ТГСК в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Пятилетняя ОВ составила 89%, БСВ – 57%. Использование миелоаблативных режимов кондиционирования, выполнение алло-ТГСК в срок менее 12 мес от постановки диагноза увеличивают БСВ. Кумулятивная частота острой РТПХ II–IV степени составила 43%, III–IV степени – 18%. Использование ПТЦф значительно снижает частоту данного осложнения (69% против 33%, $p = 0,013$). Уровни альфа-L-идуронидазы и экскреции ГАГ с мочой достигали нормальных значений после алло-ТГСК при условии достижения нормальной функции трансплантата. Алло-ТГСК является эффективным методом терапии пациентов с МПС IH. Миелоаблативные режимы кондиционирования предпочтительны к использованию в данной группе пациентов, однако при наличии сопутствующей патологии либо тяжелого соматического статуса на момент алло-ТГСК возможно использование режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз. Применение ПТЦф в качестве профилактики РТПХ возможно у пациентов с МПС IH без увеличения рисков кардиотоксических осложнений.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, режим кондиционирования, реакция «трансплантат против хозяина», посттрансплантационный циклофосфамид

Быкова Т.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 83–92.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-83-92

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 12.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

Контактная информация:

Быкова Татьяна Александровна, канд. мед. наук, заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей с орфанными заболеваниями НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
E-mail: dr.bykova@mail.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 12.05.2020

Accepted 18.05.2020

An evaluation of the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome): the experience of the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation

T.A. Bykova, V.N. Ovechkina, A.A. Osipova, A.S. Borovkova, A.A. Dotsenko, I.V. Markova, E.V. Semenova, L.S. Zubarovskaya, **B.V. Afanasyev**

R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation, I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg

Correspondence:

Tatyana A. Bykova, Cand. of Sci. (Med.),
Hematologist, Head of the Department of
Bone Marrow Transplantation in Children
with Orphan Diseases at the
R.M. Gorbacheva Memorial Research
Institute of Children Oncology,
Hematology and Transplantation,
I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State
Medical University, Ministry of Healthcare
of Russian Federation.
Address: Russia, 197022, Saint
Petersburg, Lva Tolstogo st., 6–8
E-mail: dr.bykova@mail.ru

Mucopolysaccharidosis type I (MPS IH; Hurler syndrome) is a hereditary storage disease caused by a deficiency of the lysosomal enzyme alpha-L-iduronidase. Enzyme replacement therapy may extend the lifespan of affected patients by 6–12 years but the only currently available radical treatment option is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). Objectives: We aim to evaluate the influence of conditioning regimens of various intensities and "graft versus host" disease (GvHD) prophylaxis with anti-thymocyte globulin and post-transplant Cyclophosphamide (PTCy) on overall (OS) and event-free (EFS) survival, the incidence of GvHD, the normalization of alpha-L-iduronidase and glycosaminoglycan (GAG) levels over time as well as cardiovascular and cognitive recovery following allo-HSCT. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. We included 28 patients with MPS IH who had received allo-HSCT at the clinic at the R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation. The five-year OS was 89%, the EFS – 57%. The use of myeloablative conditioning regimens and allo-HSCT within 12 months of diagnosis improve EFS in affected patients. The cumulative incidence of grade II–IV acute GvHD and grade III–IV acute GvHD was 43% and 18% respectively. The use of PTCy results in a significantly lower incidence of this complication (69% vs 33%, $p = 0.013$). After allo-HSCT, normal alpha-L-iduronidase levels and urinary GAG excretion were achieved in cases where graft function was normal. Allo-HSCT is an effective treatment for patients with MPS IH. Myeloablative conditioning regimens are the preferred treatment modality for this group of patients but in cases of comorbidities or poor physical status at the time of allo-HSCT, conditioning regimens with reduced intensity may be opted for instead. PTCy may be used for GvHD prevention in patients with MPS IH without increasing the risk of cardiac toxicity.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, conditioning regimen, "graft versus host" disease, post-transplant Cyclophosphamide

Bykova T.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 83–92.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-83-92

Мукополисахаридоз I типа (МПС IH; синдром Гурлер) относится к группе редких наследственных болезней накопления и является самым тяжелым вариантом из мукополисахаридозов с быстро прогрессирующим течением и ранней манифестацией болезни. Развитие МПС IH связано с мутациями в структурном гене лизосомального фермента альфа-L-идуронидазы – *IDUA*, путь наследования – аутосомно-рецессивный. Фермент альфа-L-идуронидаза участвует в катаболизме 2 гликозаминогликанов (ГАГ) – дерматансульфата и гепарансульфата. Проявления заболевания обусловлены нарушением процессов разрушения ГАГ и их накоплением, что способствует гибели клеток и ведет к дисфункции органов [1]. Изменения отмечаются практически во всех органах и тканях: хрящах, сухожилиях, надкостнице, эндокарде и сосудистой стенке, печени, селезенке. Особенностью заболевания является тяжелое поражение центральной нервной системы. Отек мягкой мозговой оболочки вызывает частичную окклюзию субарахноидальных пространств, что приводит к прогрессирующей внутренней и наружной гидроцефалии [2].

В настоящее время существуют 2 стратегии терапии МПС IH, среди которых консервативная ферментозаместительная терапия (ФЗТ), максимально продлевающая жизнь пациентов до 6–12 лет, и аллогенная трансплантация гемопоэтиче-

ских стволовых клеток (алло-ТГСК), направленная на коррекцию дефекта восстановлением физиологических функций [3]. ФЗТ – относительно безопасный и эффективный метод, демонстрирующий на фоне лечения улучшение функции легких, физической активности, снижение уровня ГАГ в тканях, уменьшение выраженности гепатоспленомегалии [4, 5], однако не позволяющий надеяться на сохранение нормальной функции центральной нервной системы [4], поскольку препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер. Другой проблемой ФЗТ является возможное снижение эффективности лечения ввиду иммуногенности препарата [6–9].

Выполнение алло-ТГСК приводит к эндогенному обеспечению недостающим ферментом всех тканей и органов [10], однако успех данного метода зависит от нескольких факторов. В первую очередь, это возраст ребенка на момент трансплантации и степень тяжести клинических проявлений заболевания. Сохранение когнитивных функций наблюдается у детей в возрасте до 24 месяцев с более высоким коэффициентом психомоторного развития [3, 11–13]. Другим фактором, определяющим долгосрочную выживаемость, является выбор оптимального донора, что обеспечит стойкое достижение полного донорского химеризма, поддержание нормального уровня фермента после алло-ТГСК с минимальным

риском развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [10, 12]. Среди возможных вариантов рассматривается использование совместимого по генам HLA-системы родственного донора, не являющегося носителем, совместимого неродственного донора. При этом для создания иммунологической толерантности, необходимой как для приживления, так и для минимальных проявлений иммунологического конфликта, важную роль играют режимы кондиционирования (РК) и способы профилактики РТПХ. В выборе РК и его интенсивности у детей, особенно с наследственными заболеваниями, необходимо учитывать степень риска токсических осложнений.

Миелоаблативные РК (МАК) на основе бусульфана позволяют увеличить частоту приживления трансплантата, а также, преодолевая гематоэнцефалический барьер, индуцировать восстановление микроглии донорскими клетками [14]. Однако эти РК имеют более высокие риски развития фатальных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [15], веноокклюзионной болезни печени [12]. РК на основе треоосульфана продемонстрировали свою эффективность с более приемлемым профилем токсических осложнений у пациентов с незлокачественными заболеваниями без увеличения рисков первичного неприживления трансплантата [16]. По результатам мультицентрового проспективного исследования, проведенного L.M. Burroughs и соавт. (2014) на когорте пациентов детского возраста с различными незлокачественными заболеваниями, получивших алло-ТГСК с кондиционированием на основе треоосульфана, общая выживаемость (ОВ) составила 90%, приживление трансплантата достигнуто у всех пациентов. Токсические осложнения были представлены мукозитом, кожной, неврологической токсичностью, панкреатитом, частота развития каждого осложнения не превышала 10% [17].

РТПХ – осложнение, которое в данной когорте пациентов встречается с частотой 13–16% для острой формы (ОРТПХ) [10, 12] и порядка 5–15% – для хронической (хРТПХ) [10, 12]. Несмотря на относительно невысокий уровень этого осложнения, минимизация степени выраженности его проявлений для данной категории пациентов является актуальной задачей. В качестве альтернативного варианта стандартному режиму профилактики РТПХ с включением антилимфоцитарного иммуноглобулина (АТГ) может служить режим с использованием посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦф), эффективность применения которого в настоящее время в большей степени оценена у пациентов с острыми лейкозами [18, 19].

Цель исследования: оценить влияние РК различной интенсивности и профилактики РТПХ на

Таблица 1

Характеристика пациентов с МПС ИН при выполнении алло-ТГСК

Table 1

Characteristics of patients with MPS IH who underwent allo-HSCT

Характеристика Characteristic	Значение Value
Распределение по полу, n: Sex distribution, n:	
мужской male	11
женский female	17
Медиана возраста на момент постановки диагноза, мес Median age at the time of diagnosis, months	15 (3–35)
Медиана возраста на момент алло-ТГСК, мес Median age at the time of allo-HSCT, months	24 (10–44)
Период от постановки диагноза до алло-ТГСК, медиана, мес Median time from diagnosis to allo-HSCT, months	9 (4–20)
Донор, n: Donor, n:	
родственный HLA-совместимый HLA-matched related	1
неродственный полностью HLA-совместимый fully HLA-matched unrelated	23
неродственный частично HLA-совместимый partially HLA-matched unrelated	4
РК, n: CR, n:	
МАК/МАС: Bu12–16 + Flu150	11
Treo42 + Thio8 + Flu160	3
РИК/ RIC: Flu150 + Mel140	14
Профилактика РТПХ, n: GvHD prophylaxis, n:	
на основе АТГ + CsA/Tx ± Mtx ± MMF with ATG + CsA/Tx ± Mtx ± MMF	13
на основе ПТЦф + CsA/Tx/Sir ± MMF with PTCy + CsA/Tx/Sir ± MMF	9
с использованием комбинации АТГ и ПТЦф with ATG + PTCy	6
Источник трансплантата, n: Graft source, n:	
костный мозг bone marrow	21
стволовые клетки периферической крови peripheral blood stem cells	7

Notes. MPS IH – mucopolysaccharidosis IH; allo-HSCT – allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; CR – conditioning regimen; MAC – myeloablative conditioning; RIC – reduced intensity conditioning regimen; GvHD – “graft versus host” disease.

основе АТГ и ПТЦф на ОВ и бессобытийную выживаемость (БСВ) у пациентов с МПС ИН, частоту развития РТПХ, динамику восстановления уровня альфа-L-идуронидазы и ГАГ, а также показатели восстановления сердечно-сосудистой системы и когнитивной функции после алло-ТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В исследование включены 28 пациентов с МПС ИН, которым была выполнена алло-ТГСК в период с апреля 2010 г. по февраль 2020 г. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой.

Диагноз устанавливался на основании характерной клинической картины, критически низкого уровня альфа-L-идуронидазы, повышения уровня экскреции ГАГ в моче, молекулярно-генетически подтвержденного дефекта гена *IDUA*. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 15 (3–35) мес.

В качестве терапии на этапе до трансплантации использовалась ФЗТ ларонидазой в стандартном режиме – 100 Ед/кг еженедельно в виде внутривенной инфузии. Медиана возраста на начало ФЗТ – 20 (4–40) мес, длительности терапии – 5 (1–20) мес.

Возраст пациентов на момент алло-ТГСК составил от 10 до 44 месяцев, медиана – 24 мес. В большинстве случаев (27/28) алло-ТГСК выполнялась от неродственного донора, как полностью ($n = 23$), так и частично ($n = 4$) совместимого по генам HLA-системы. В качестве РК использовались схемы МАК (14/28) на основе бусульфана либо треосульфана, а также флударабин + мелфалан-содержащие РК со сниженной интенсивностью доз (РИК) (14/28) (таблица 1). Основанием для применения РИК были более старший возраст пациентов на момент алло-ТГСК, медиана в группе МАК составила 23 мес, в группе РИК – 28 мес, а также значимые осложнения основного заболевания, такие как острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе ($n = 1$), кардиомиопатия и хронический миокардит

($n = 1$), тяжелая пневмония смешанного генеза ($n = 1$) и др.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) выполняли в ходе предтрансплантационного обследования, далее рутинно в Д+100, +180, +365. Для анализа использованы результаты показателей работы сердечно-сосудистой системы до алло-ТГСК и через 6 мес после нее.

Когнитивные функции оценивались посредством анализа показателей внимания и концентрации (методика «10 предметов»), объема словарного запаса (методика речевых игр), умения считать, выполнять инструкции, абстрактного мышления (методика ассоциативных рядов), способности к умозаключениям (тесты на словесно-логическое мышление).

Статистический анализ. Медиана наблюдения составила 33 (1–122) мес. Показатели выживаемости рассчитывались по методу Каплана–Майера. ОВ рассчитывалась от даты алло-ТГСК до смерти пациента по любой причине, БСВ – от даты алло-ТГСК до наступления любого из неблагоприятных событий (смерть, первичное неприживание или отторжение трансплантата, оРТПХ III–IV степени или распространенная хроническая РТПХ). Сравнение медиан выполнено при помощи теста Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM® SPSS Statistics, версия 25.0.

Таблица 2
Сравнительная характеристика различных РК

Table 2
Comparative analysis of various CRs

Параметр Characteristic	РК CR			
	Bu/Flu	Bu/Flu	Flu/Mel	p
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	11	3	14	
Приживление трансплантата, <i>n</i> Engraftment, <i>n</i>	10/11 (91%)	3/3 (100%)	14/14 (100%)	
Срок приживления трансплантата, мес Time for engraftment, months	23 (17–33)	19 (17–24)	20 (12–25)	0,028
Вторичное отторжение трансплантата, <i>n</i> Secondary graft rejection, <i>n</i>	0/11 (0%)	0/3 (0%)	4/14 (29%)	0,071
Смешанный химеризм, <i>n</i> Mixed chimerism, <i>n</i>	4/11 (36%)	2/3 (67%)	4/14 (29%)	0,785
оРТПХ, <i>n</i> : acute GvHD, <i>n</i> : II–IV степени Grade II–IV	5/11 (45%)	1/3 (33%)	6/14 (43%)	0,879
III–IV степени Grade III–IV	1/11 (9%)	0/3 (0%)	4/14 (29%)	0,331
хРТПХ, <i>n</i> : chronic GvHD, <i>n</i> : локальная local	5/11 (45%)	0/3 (0%)	3/14 (21%)	0,258
распространенная extensive	0/11 (0%)	1/3 (33%)	1/14 (7%)	0,191
Живы, <i>n</i> Alive, <i>n</i>	11/11 (100%)	3/3 (100%)	3/14 (21%)	0,206

Таблица 3

Характеристика пациентов с МПС ИН, у которых было зарегистрировано отторжение трансплантата

Table 3

Characteristics of patients with MPS IH who experienced graft rejection

Пол пациентов Gender	Возраст постановки диагноза, месяцы Age at the time of diagnosis, months	Возраст начала ФЭТ, месяцы Age at the start of enzyme replacement therapy, months	Возраст выполнения алло-ТГСК, месяцы Age at the time of allo-HSCT, months	Тип донора Donor type	РК CR	Профилактика РТПХ GVHD prophylaxis	Источник Graft source	День отторжения Day of rejection	Статус Status	Срок наблюдения, мес Follow-up period, months
Ж F	3	5	10	Неродственный, HLA-совместимый Unrelated, HLA-matched	Flu150/Mel140	ATG + Sir + MMF	KM Bone marrow	183	Жива Alive	22
Ж F	7	10	19	Неродственный, HLA-совместимый Unrelated, HLA-matched	Flu150/Mel140	ATG + CY + CsA	KM Bone marrow	67	Жива Alive	44
Ж F	24	25	29	Неродственный, HLA-совместимый Unrelated, HLA-matched	Flu150/Mel140	ATG + CY + CsA	KM Bone marrow	203	Жива Alive	43
М M	22	30	35	Неродственный, HLA-совместимый Unrelated, HLA-matched	Flu150/Mel140	ATG + CsA + MTX	KM Bone marrow	224	Жив Alive	70

Примечание. Ж – женский; М – мужской.

Notes. F – female; M – male

Таблица 4

Результаты оценки когнитивных функций у пациентов с МПС ИН после алло-ТГСК

Table 4

The results of cognitive function assessment in patients with MPS IH after allo-HSCT

Параметр Characteristic	Пол пациентов Patients' sex																	
	М M	Ж F	М M	Ж F	Ж F	М M	М M	М M	Ж F	Ж F	Ж F	М M	Ж F	Ж F	Ж F	Ж F	Ж F	М M
Возраст на момент алло-ТГСК, месяцы Age at the time of allo-HSCT, months	20	24	41	29	29	25	16	20	19	29	20	24	16	22	15	25	24	23
Возраст на момент оценки, годы Age at the time of assessment, years	10	10	11	8	8	5	4	4	4	5	4	4	3	4	2	3	3	3
Период от алло-ТГСК до оценки, мес Time from allo-HSCT to the assessment, months	112	102	101	73	70	44	39	37	33	33	29	28	28	28	17	14	13	12
Внимание и концентрация Attention and concentration																		
Словарный запас Vocabulary size																		
Счет Counting skills																		
Выполнение инструкций Following instructions																		
Абстрактное мышление Abstract thinking																		
Способность к умозаключениям Reasoning																		

Примечание. Зеленым цветом обозначены ячейки, где результат соответствует возрастной норме, желтым – имеются незначительные отклонения, красным – значимая задержка развития того или иного навыка.

Note. Green – performance at age-appropriate level; yellow – slight impairment; red – significant delay.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая и бессобытийная выживаемость. Пятилетняя ОВ в группе пациентов, получивших алло-ТГСК, составила 89% (рисунок 1А), БСВ – 57%

(рисунок 1Б). При оценке факторов риска, влияющих на ОВ, статистически значимых выявлено не было, что, вероятно, связано с малым количеством событий (рисунок 2А). Факторами, достоверно улучшающими БСВ, были использование МАК (78% против 36%, $p = 0,03$) (рисунок 2Б),

Рисунок 1
ОВ (А) и БСВ (Б) пациентов с МПС ИН после алло-ТГСК

Figure 1
Overall survival (OS) (A) and event-free survival (EFS) (B) in patients with MPS IH after allo-HSCT

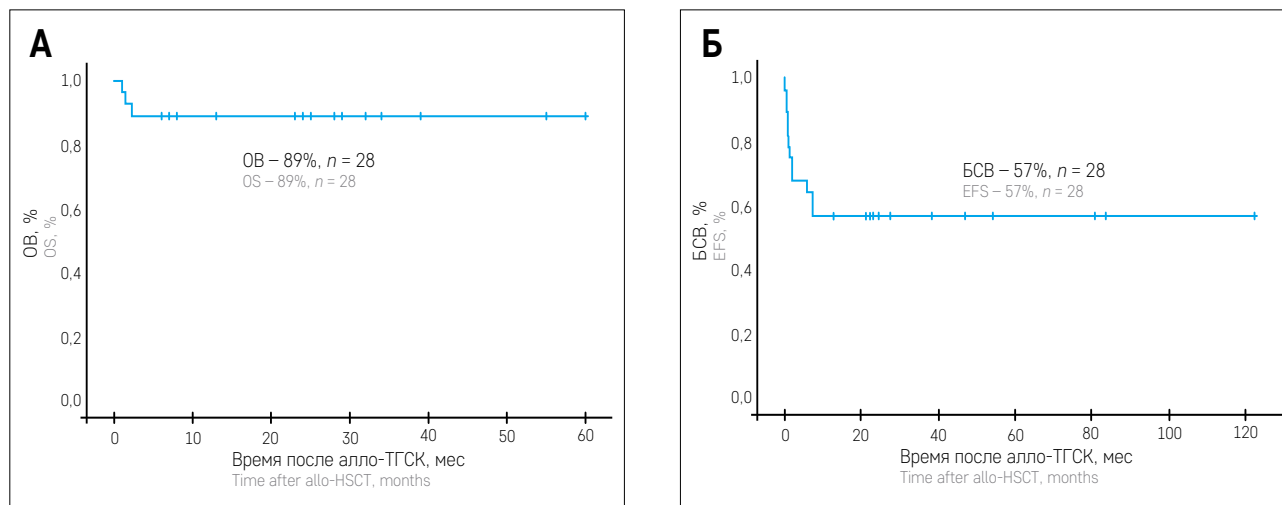


Рисунок 2
ОВ (А) и БСВ (Б) пациентов с МПС ИН после алло-ТГСК в зависимости от интенсивности РК

Figure 2
OS (A) and EFS (B) in patients with MPS IH after allo-HSCT according to the intensity of conditioning regimens

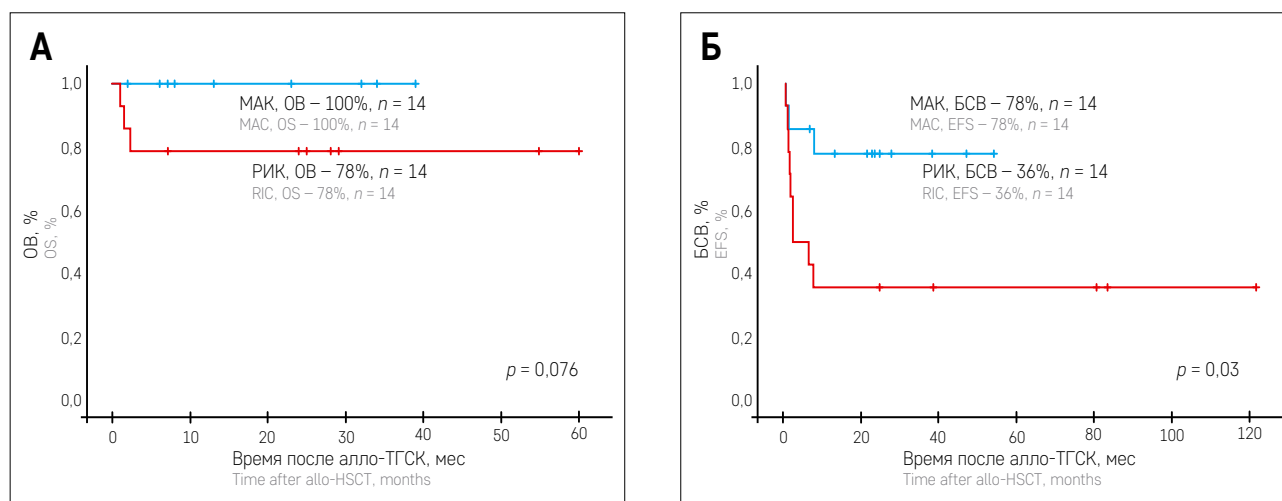
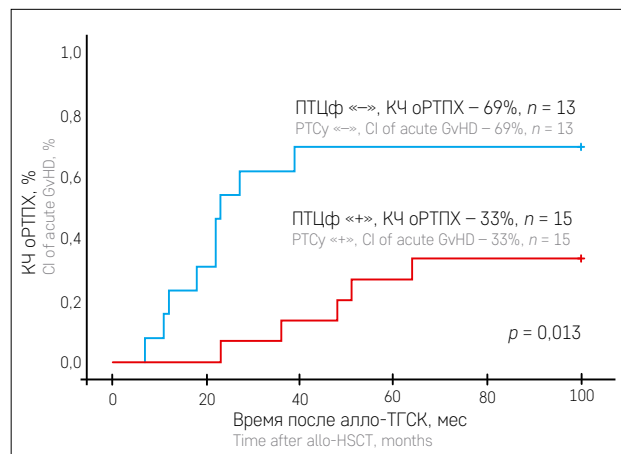


Рисунок 3
КЧ оРТПХ у пациентов с МПС ИН после алло-ТГСК в зависимости от варианта профилактики РТПХ

Figure 3
Cumulative incidence (CI) of acute GvHD in patients with MPS IH after allo-HSCT according to the type of GvHD prophylaxis



срок менее 12 мес от постановки диагноза до алло-ТГСК (71% против 14%, $p = 0.004$). Необходимо отметить, что в группе пациентов, которым алло-ТГСК выполнена в возрасте до 2 лет ($n = 13$), период от постановки диагноза до алло-ТГСК составил менее 6 мес, а в качестве РК выбраны миелоаблативные схемы, выживаемость составила 100%.

При более детальном сравнении вариантов РК (таблица 2) значимая разница получена в сроки приживления трансплантата, которые были более длительными при использовании бусульфана-содержащих режимов (медиана составила 23 дня при использовании бусульфана, 19 дней – треосульфана, 20 дней – флударабина, $p = 0.028$). Число пациентов со смешанным химеризмом достоверно не отличалось, однако в группе с использованием РИК ни одному пациенту не удалось его сохранить,

Рисунок 4

Динамика уровня фермента альфа-Л-идуронидазы (А) и экскреции ГАГ (Б) в период до и после алло-ТГСК

Figure 4

Alpha-L-iduronidase (A) and glycosaminoglycan excretion (B) levels plotted against time, before and after allo-HSCT

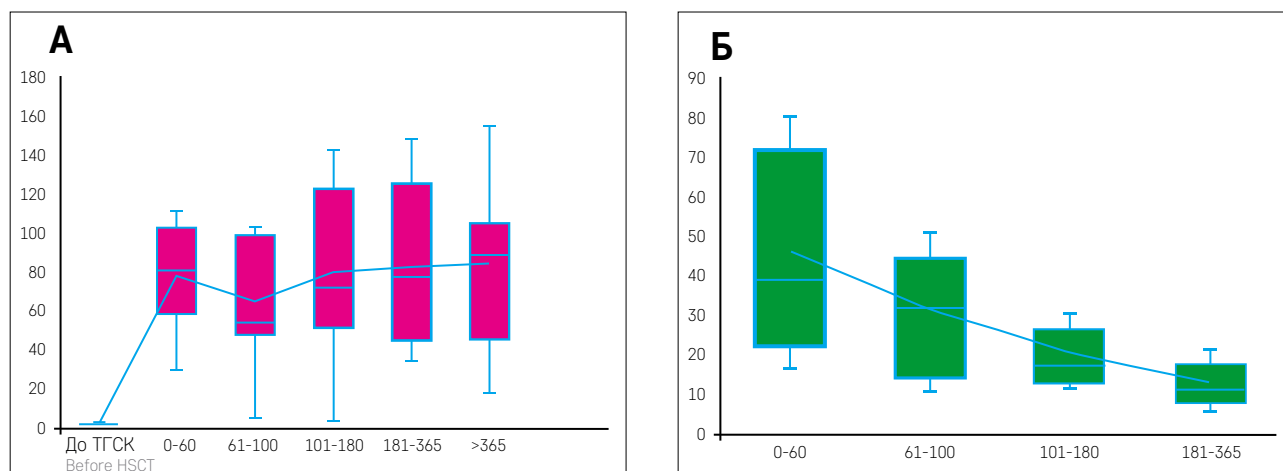
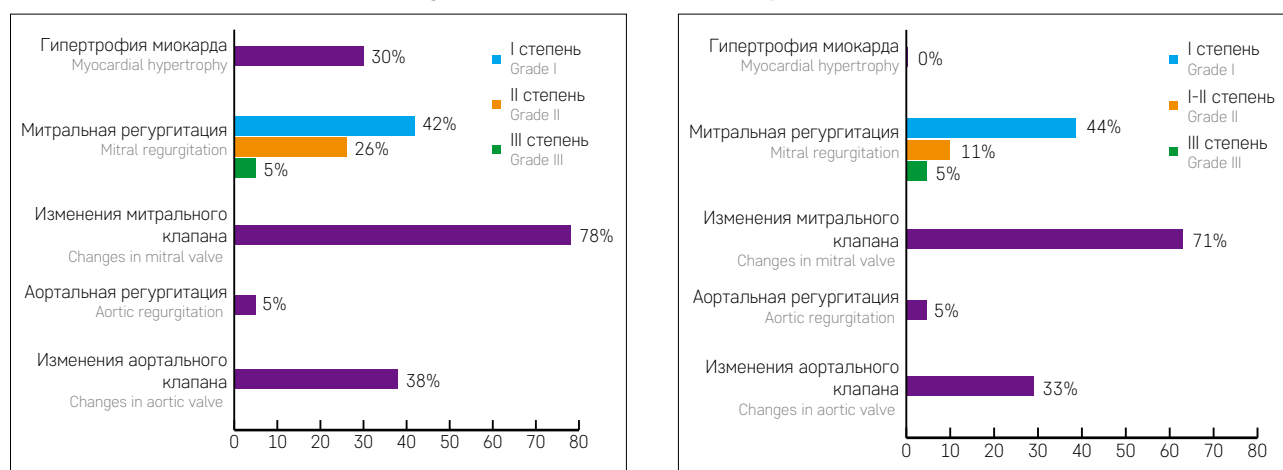


Рисунок 5

Показатели изменения сердечно-сосудистой системы до и после алло-ТГСК у пациентов с МПС IH

Figure 5

Indicators of cardiovascular system changes before and after allo-HSCT in patients with MPS IH



у всех зарегистрировано вторичное отторжение трансплантата ($n = 4$, 29%), потребовавшее проведения повторной алло-ТГСК. ОБ при МАК составила 100%, при РИК – 78% ($p = 0,76$), БСВ была статистически значимо различна – 78 и 36% соответственно ($p = 0,03$) (рисунок 2).

Функция трансплантата. Приживление трансплантата достигнуто у 27/28 пациентов. Медиана восстановления лейкоцитов до $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$ составила 19 (12–33) дней, нейтрофилов до $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$ – 23 (12–33) дня. У 1 пациента зарегистрировано первичное неприживление трансплантата после алло-ТГСК от полностью HLA-совместимого неродственного донора с МАК (Bu12/Flu150). Возраст этого пациента на момент выполнения алло-ТГСК – 44 месяца. Пациенту выполнена повторная алло-ТГСК от того же донора с достижением восстановления показателей периферической крови и полного донорского химеризма.

Вторичное отторжение трансплантата зарегистрировано у 4 пациентов, их подробная характеристика, а также характеристика выполненных алло-ТГСК представлена в таблице 3. Все пациенты получили повторную алло-ТГСК без смены донора, приживление достигнуто во всех случаях, однако у 1 пациента на Д+105 зарегистрировано повторное отторжение трансплантата, в связи с чем возобновлена ФЗТ.

Реакция «трансплантат против хозяина». ПТЦф в качестве профилактики РТПХ был использован у 15 пациентов, при этом 6 человек получили комбинированный режим – АТГ и ПТЦф. Значимых различий в ОБ (93% против 85%, $p = \text{ns}$), БСВ (66% против 46%, $p = \text{ns}$) в группах с/без ПТЦф не получено. Однако при исключении из анализа пациентов с комбинированной профилактикой показатель БСВ в группе ПТЦф в сравнении с АТГ был значимо выше (89% против 46%, $p = 0,05$). Кумулятивная частота (КЧ) приживления в группах не различалась, однако в группе ПТЦф

фиксирувалась в более поздние сроки, медиана составила 24 дня против 19 дней в группе АТГ ($p = 0,002$).

ОРТПХ II–IV степени зарегистрирована у 12 пациентов, III–IV степени – у 5. Таким образом, КЧ ОРТПХ II–IV степени составила 43%, III–IV степени – 18%. Фактором, значимо снижающим риски развития данного осложнения, было использование ПТЦф в режиме профилактики ОРТПХ (69% против 33%, $p = 0,013$) (рисунок 3), при сравнении групп АТГ против ПТЦф также показана достоверная разница (69% против 33%, $p = 0,045$). Выполнение алло-ТГСК в срок более 13 мес от постановки диагноза увеличивает вероятность развития ОРТПХ (80% против 43%, $p = 0,014$).

хрРТПХ зарегистрирована у 10 пациентов, лишь 2 человека имели распространенную форму, требующую назначения системной терапии, в качестве профилактики один из них получил АТГ-содержащий режим, второй – комбинацию АТГ и ПТЦф.

Динамика уровня фермента альфа-L-идуронидазы и гликозаминогликанов. У всех пациентов, достигших приживления трансплантата, нормализация уровня фермента регистрировалась уже в первой точке контроля в промежутке между Д+30 и Д+60 и далее сохранялась в диапазоне нормальных значений (рисунок 4А), в связи с чем ФЗТ прекращалась. В случае отторжения трансплантата, подтвержденного снижения уровня альфа-L-идуронидазы ФЗТ возобновлялась на период до выполнения повторной алло-ТГСК. Также оценивалась динамика экскреции ГАГ с мочой (рисунок 4Б), где зарегистрировано плавное снижение показателя до нормальных значений.

Динамика изменения показателей функционирования сердечно-сосудистой системы. При МПС ИН изменения сердечно-сосудистой системы входят в структуру заболевания, таким образом, пациенты потенциально имеют риски развития кардиотоксических осложнений, непосредственно связанных с алло-ТГСК. В связи с этим был осуществлен контроль за изменениями показателей сердечно-сосудистой системы в период до и после алло-ТГСК по данным ЭхоКГ. По результатам анализа ни один пациент не имел токсических осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в ранний период после алло-ТГСК ($n = 28$), при контрольном исследовании через 6 мес ($n = 24$) зарегистрировано отсутствие признаков гипертрофии миокарда (у 7 пациентов до алло-ТГСК регистрировались соответствующие изменения по данным ЭхоКГ), снизилась степень митральной регургитации, возросла фракция выброса с 60% (диапазон 22–77%) до 70% (диапазон 62–74%) (рисунок 5).

Оценка когнитивных функций у пациентов с мукополисахаридозом I типа после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Основным фактором, определяющим успешность алло-ТГСК у пациентов с МПС ИН, является восстановление интеллектуального развития детей. Тестирование когнитивных функций было проведено у 18 пациентов, срок после алло-ТГСК которых превышал 12 мес. До алло-ТГСК все из протестированных пациентов имели темповую задержку развития, а также отсутствие речевых навыков. На данный момент 4 пациента, достигшие школьного возраста, посещают общеобразовательную школу, 10 детей младшего возраста посещают учреждения дошкольного образования общего типа. В таблице 4 представлены результаты оценки основных когнитивных функций. Мы можем видеть, что возможность сохранения когнитивных способностей присутствует и в случаях, когда алло-ТГСК выполнена в более позднем возрасте по сравнению с рекомендованными сроками.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты нашего исследования соответствуют полученным ранее данным. В наиболее крупном ретроспективном анализе, выполненном N.J. Rodgers из Университета Миннесоты, описано 134 пациента с МПС ИН, которым было выполнено 155 алло-ТГСК в период с 1983 по 2013 г. [20]. Однолетняя ОВ составила 70%, 25-летняя – 37%. При разделении пациентов по периоду выполнения алло-ТГСК те из них, кому трансплантация выполнена после 2004 г., имели лучшие показатели ОВ: 8-летняя ОВ составила 81% по сравнению с группой исторического контроля, в которой данный показатель не превышал 57%. Это связано, вероятно, с совершенствованием технологии алло-ТГСК и сопроводительной терапии. В ходе анализа нашей когорты пациентов и деления по периоду выполнения алло-ТГСК до и после 2015 г. достоверной разницы в ОВ и БСВ не получено, однако в группе пациентов, которым алло-ТГСК выполнена после 2015 г. ОВ и БСВ были выше: 95% против 75%, 65% против 37% соответственно. По данным мультицентрового исследования, выполненного под руководством M. Aldenhoven [3], значимым предиктором, улучшающим исход терапии, является возраст пациентов – как на момент первичной диагностики, так и на момент выполнения трансплантации. Наше исследование подтверждает значимость данного фактора, однако при оценке когнитивных функций мы можем наблюдать их сохранение даже в случаях выполнения трансплантации в возрасте старше 24 месяцев. Задержка в постановке диагноза зачастую связана с длительным наблюдением у врачей

различных специальностей с изолированными диагнозами. В качестве одного из направлений развития, ориентированного на раннее выявление заболевания, может рассматриваться введение генетического скрининга новорожденных [21, 22]. Тенденции к выбору менее интенсивных РК, связанные с улучшением отдаленных результатов и снижением количества токсических осложнений [23, 24], по результатам нашего исследования не совсем оправдываются. Различий в ОВ не получено, однако уровень БСВ выше в группе с использованием более интенсивных схем. В связи с этим оптимальным кажется применение МАК со сниженной токсичностью. Оптимизация профилактики РТПХ – также актуальный вопрос в настоящее время. Внедрение режимов на основе ПТЦф позволяет снизить частоту развития оРТПХ и хрРТПХ по результатам как опубликованных в литературе данных [18, 19, 25], так и настоящего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Гурлер – наследственное заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением. Комплексный подход к наблюдению подобных пациентов позволяет своевременно распознать диагноз и определить тактику дальнейшей терапии. Необходимо отметить, что полиморфизм клинических проявлений МПС ІН требует внимательного подхода на этапе диагно-

стики, что снижает вероятность ошибочного диагноза, уменьшает сроки его установления. Ранняя постановка диагноза определяет своевременность выполнения алло-ТГСК у детей с синдромом Гурлер, что предотвращает необратимые повреждения внутренних органов и систем. Выполнение алло-ТГСК на начальных стадиях заболевания позволяет сохранить когнитивные функции. МАК предпочтительны к использованию в данной группе пациентов, однако при наличии сопутствующей патологии либо тяжелом соматическом статусе на момент алло-ТГСК возможно использование РИК. Применение ПТЦф в качестве профилактики РТПХ возможно у пациентов с МПС ІН без увеличения рисков кардиотоксических осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Bykova T.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4456-2369>

Ovechkina V.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3357-1339>

Borovkova A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0205-5529>

Osipova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>

Dotsenko A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7336-7901>

Markova I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5861-7319>

Semenova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5077-9225>

Zubarovskaya L.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Afanashev B.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Литература

1. Neufeld E.F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (eds.). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th ed. Vol. 2. New York: McGraw-Hill, 1995: 2465–94.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза I типа (синдром Гурлер). Министерство здравоохранения Российской Федерации. М.; 2013.
3. Aldenhoven M., Wynn R.F., Orchard P.J., O'Meara A., Veys P., Fischer A., et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood* 2015; 125 (13): 2164–72. DOI: 10.1182/blood-2014-11-608075
4. Clarke L.A., Wraith J.E., Beck M., Kolodny E.H., Pastores G.M., Muenzer J., et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics* 2009; 123 (1): 229–40. DOI: 10.1542/peds.2007-3847
5. Ed J. Wraith Mucopolysaccharidoses, Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics; 2013.
6. Matalon R. The Mucopolysaccharidoses, Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease (Fifth Edition); 2015
7. Kishnani P.S., Dickson P.I., Muldowney L., Lee J.J., Rosenberg A., Abichandani R., et al. Immune response to enzyme replacement therapies in lysosomal storage diseases and the role of immune tolerance induction. *Mol Genet Metab* 2016; 117 (2): 66–83. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.11.001
8. Broomfield A., Jones S.A., Hughes S.M., Bigger B.W. The impact of the immune system on the safety and efficiency of enzyme replacement therapy in lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis* 2016; 39 (4): 499–512. DOI: 10.1007/s10545-016-9917-1
9. Dickson P., Peinovich M., McEntee M., Lester T., Le S., Krieger A., et al. Immune tolerance improves the efficacy of enzyme replacement therapy in canine mucopolysaccharidosis I. *J Clin Invest* 2008; 118 (8): 2868–76. DOI: 10.1172/JCI34676
10. Aldenhoven M., Boelens J.J., de Koning T.J. The clinical outcome of Hurler

- syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14 (5): 485–98. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.01.009
11. Muenzer J., Wraith J.E., Clarke L.A. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009; 123 (1): 19–29.
 12. Boelens J.J., Wynn R.F., O'Meara A., Veys P., Bertrand Y., Souillet G. et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for Hurler's syndrome in Europe: a risk factor analysis for graft failure. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40 (3): 225–33. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705718
 13. Ru M.H., Boelens J.J., Das A.M., Jones S.A., van der Lee J.H., Mahlaoui N., et al. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:55. DOI: 10.1186/1750-1172-6-55
 14. Capotondo A., Milazzo R., Politi L.S., Quattrini A., Palini A., Plati T., et al. Brain conditioning is instrumental for successful microglia reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109 (37): 15018–23. DOI: 10.1073/pnas.1205858109
 15. Peters C., Shapiro E.G., Anderson J., Henslee-Downey P.J., Klemperer M.R., Cowan M.J., et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood* 1998; 91 (7): 2601–8.
 16. Greystoke B.E., Shapiro G., Anderson J., Henslee-Downey P.J., Klemperer M.R., Cowan M.J., et al. Treosulfan-containing regimens achieve high rates of engraftment associated with low transplant morbidity and mortality in children with non-malignant disease and significant co-morbidities. *Br J Haematol* 2008; 142 (2): 257–62. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07064.x
 17. Burroughs L.M., Nemecek E.R., Torgerson T.R., Storer B.E., Talano J.-A., Domm J., et al. Treosulfan-based conditioning and hematopoietic cell transplantation for nonmalignant diseases: A prospective multicenter trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (12): 1996–2003. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.08.020
 18. Moiseev I.S., Pirogova O.V., Alyanski A.L., Babenko E.V., Gindina T.L., Darskaya E.I., et al. Risk-adapted GVHD prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide in adults after related, unrelated, and haploidentical transplantations. *Eur J Haematol* 2018; 100 (5): 395–402. DOI: 10.1111/ejh.13030
 19. Paina O.V., Kozhokar P.V., Borovkova A.S., Frolova A.S., Ekushov K.A., Bykova T.A., et al. Ten-year experience of allogeneic haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with non-manipulated grafts in children and adolescents with high-risk acute leukemia. *Cell Ther Transplant* 2018; 7 (2): 20–7.
 20. Rodgers N.J., Kaizer A.M., Miller W.P., Rudser K.D., Orchard P.J., Braunlin E.A., et al. Mortality after hematopoietic stem cell transplantation for severe mucopolysaccharidosis type I: the 30-year University of Minnesota experience. *J Inher Metab Dis* 2017; 40 (2): 271–80. DOI: 10.1007/s10545-016-0006-2
 21. Donati M.A., Pasquini E., Spada M., Polo G., Burlina A. Newborn screening in mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr* 2018; 44 (Suppl 2): 126. DOI: 10.1186/s13052-018-0552-3
 22. Arunkumar N., Langan T.J., Stapleton M., Kubaski F., Mason R.W., Singh R., et al. Newborn screening of mucopolysaccharidoses: past, present, and future. *J Hum Genet* 2020. DOI: 10.1038/s10038-020-0744-8
 23. Семенова Е.В., Станчева Н.В., Алянский А.Л., Бабенко Е.В., Вавилов В.Н., Морозова Е.В. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью доз у детей и подростков с прогностически неблагоприятными формами острого лимфобластного лейкоза. *Онкогематология* 2011; 6 (4): 19–26.
 24. Semenova E. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (allo-HSCT) with Different Intensity Conditioning Regimens in Children with Very High Risk Acute Lymphoblastic Leukemia (VHR ALL): A Single-Center Experience. *Blood* 2019.
 25. Быкова Т.А., Боровкова А.С., Осипова А.А., Овечкина В.Н., Шевелева П.В., Наджафова К.Ю. и др. Использование профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфамида у пациентов с незлокачественными заболеваниями системы кроветворения и наследственными синдромами, имеющими показания к выполнению аллогенной трансплантации костного мозга. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (2): 51–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-51-58

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-93-102

Влияние значения минимальной остаточной болезни на риск развития рецидива при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей, подростков и молодых пациентов с острым лимфобластным лейкозом

Д.В. Прудников, Ю.Е. Марейко, Н.П. Кирсанова, Н.В. Минаковская, О.В. Алейникова

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь

Минимальная остаточная болезнь (МОБ) – независимый фактор риска рецидива у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Цель работы: оценить влияние МОБ, отслеживаемой по реаранжировкам генов *IgH*, *IgK*, *TCRB*, *TCRG*, *TCRD* перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) и после нее, химеризма, определенного методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), после ТГСК на частоту развития рецидива, общую (ОВ) и бессобытийную (БСВ) выживаемость у пациентов с ОЛЛ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь). С 2010 по 2017 г. (медиана времени наблюдения после ТГСК – 2,8 года) 51 пациент с ОЛЛ в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь получили алло-ТГСК. Медиана возраста пациентов составила 11,1 (2,6–32,8) года. Точками контроля перед и после ТГСК были определены следующие: день –21 перед ТГСК и дни +30 ± 10, +60 ± 10, +100 ± 10, +180 ± 10, +365 ± 10 после ТГСК. Перед ТГСК 3-летняя БСВ и кумулятивная частота рецидива (КЧР) составили 71,6 ± 17,1% и 14,3 ± 14,3% соответственно у пациентов ($n = 7$) со значением МОБ < 10⁻⁴ и 0% ($p = 0,0046$) и 50,0 ± 29,2% ($p = 0,3111$) соответственно у больных ($n = 4$) при МОБ ≥ 10⁻⁴. После ТГСК ($n = 29$) 3-летняя БСВ и КЧР составили 22,2 ± 13,9% и 66,7 ± 18,1% соответственно для реципиентов ($n = 9$) с МОБ ≥ 10⁻⁴ хотя бы в одной из анализируемых точек против 70,0 ± 10,2% ($p = 0,0172$) (отношение рисков (ОР) = 12,3; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,33–64,87; $p = 0,0031$), и 5,0 ± 5,0% ($p = 0,0004$) (ОР = 50,7; 2,5–97,5% ДИ: 1,60–1608,56; $p = 0,0260$) соответственно для пациентов ($n = 20$) со значением МОБ < 10⁻⁴ во всех точках. Реципиенты со смешанным химеризмом хотя бы в одном из исследуемых образцов костного мозга с дня +30 по день +365 имели показатели ОВ (57,1%), БСВ (40,0%) и КЧР (50,0%) хуже в сравнении с пациентами, у которых на протяжении года после ТГСК был полный донорский химеризм (79,5% ($p = 0,248$), 71,4% ($p = 0,072$) и 20,0% ($p = 0,070$) соответственно), хотя статистической значимости получено не было. МОБ является значимым фактором риска развития рецидива и фактором, оказывающим влияние на выживаемость пациентов с ОЛЛ после алло-ТГСК. Пациенты со значением МОБ < 10⁻⁴ на этапах перед и после алло-ТГСК имеют статистически значимо лучшие показатели БСВ и КЧР в сравнении с теми больными, у которых значение МОБ ≥ 10⁻⁴.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острый лимфобластный лейкоз, дети, минимальная остаточная болезнь, ПЦР-химеризм

Прудников Д.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 93–102.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-93-102

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.12.2019
Принята к печати 28.01.2020

Контактная информация:

Прудников Дмитрий Владимирович, врач-гематолог отделения трансплантации ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
E-mail: dima1911@mail.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 02.12.2019

Accepted 28.01.2020

The effect of the minimum residual disease on the risk of relapse at allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children, adolescents, and young adults with acute lymphoblastic leukemia

D.V. Prudnikov, Yu.E. Mareiko, N.P. Kirsanova, N.V. Minakovskaya, O.V. Aleinikova

Belarusian research center for pediatric oncology, hematology and immunology, Republic of Belarus

Correspondence:

Dmitry V. Prudnikov, Hematologist
Department of transplantation, Belarusian
research center for pediatric oncology,
hematology and immunology.
Address: Republic of Belarus, 223053,
Minsk region, Borovlyani v.,
Frunzenskaya st., 43
E-mail: dima1911@mail.ru

Minimal residual disease (MRD) is an independent predictor of relapse risk for childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). The aim of study to investigate impact MRD by real-time quantitative polymerase chain reaction before (day -21) and at +30 ± 10, +60 ± 10, +100 ± 10, +180 ± 10, +365 ± 10 days after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and PCR-chimerism on transplant outcomes children with ALL. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (Republic of Belarus). Fifty one patients with ALL underwent allogeneic transplantation in remission (period 12.2010–12.2017, median follow-up 2,8 years). 3-years event-free survival (EFS) and cumulative incidence of relapse (CIR) were $71.6 \pm 17.1\%$ and $14.3 \pm 14.3\%$ respectively for patients ($n = 7$) with pre-transplant MRD $< 10^{-4}$ and 0% ($n = 4$, $p = 0.0046$) and $50.0 \pm 29.2\%$ ($p = 0.3111$) respectively for MRD $\geq 10^{-4}$. After HSCT ($n = 29$) 3-years EFS and CIR were $22.2 \pm 13.9\%$ and $66.7 \pm 18.1\%$ respectively for recipients ($n = 9$) with MRD $\geq 10^{-4}$ at least in one analyzed point. In comparison, patients with MRD $< 10^{-4}$ at all points ($n = 20$) had EFS and CIR $70.0 \pm 10.2\%$ ($p = 0.0172$) (HR = 12.3; 95% CI: 2.33–64.87; $p = 0.0031$), and $5.0 \pm 5.0\%$ ($p = 0.0004$) (HR = 50.7; 2.5–97.5% CI: 1.60–1608.56; $p = 0.0260$) respectively. Patients with mixed chimerism at least in one analyzed point since day +30 to +365 hadn't significant differences OS, EFS, CIR but were worse (57.1%, 40.0% and 50.0% respectively) in comparison full chimerism patients (79.5% ($p = 0.248$), 71.4% ($p = 0.072$) and 20.0% ($p = 0.070$) respectively). MRD is significant predictor of relapse risk for childhood ALL at time of HSCT. MRD $< 10^{-4}$ patients have significantly better EFS and CIR in comparison MRD $\geq 10^{-4}$ patients before and after HSCT.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, acute lymphoblastic leukemia, children, minimal residual disease, PCR-chimerism

Prudnikov D.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 93–102.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-93-102

Обнаружение минимальной остаточной болезни (МОБ) перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) связано с повышенным риском развития рецидива после трансплантации. МОБ характеризуется очень низким содержанием лейкоэмических клеток в костном мозге (КМ) пациента, даже находящегося в состоянии полной морфологической ремиссии ($< 5\%$ бластов в КМ). На основании оценки уровня МОБ происходит выбор времени для проведения трансплантации. Пациенты с высоким уровнем МОБ, которые являются кандидатами на трансплантацию, могут получить дополнительную терапию с целью уменьшить уровень МОБ, в идеале ниже порога обнаружения. После трансплантации обнаружение МОБ как «предвестника» развития морфологического рецидива может служить индикатором для дополнительных терапевтических вмешательств.

С 1998 г., когда С.С. Кнехтли и соавт. опубликовали одну из первых работ о значимости МОБ перед ТГСК, проведено и опубликовано более 20 крупных исследований, посвященных данному вопросу при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) [1]. Эти работы показывают, что у пациентов с отрицательной МОБ до трансплантации выживаемость выше, а частота рецидивов меньше, чем у пациентов с положительной МОБ [1–8]. Соответствующие результаты наблюдаются как при использовании молекулярно-генетических методов [4, 7], так и при оценке МОБ с помощью иммунофенотипирования [2, 6, 9]. После ТГСК МОБ также может быть

использована как ранний маркер рецидива, и хотя на сегодняшний день есть около десятка публикаций по изучению значимости МОБ после ТГСК, все они, как и до ТГСК, ограничены относительно небольшим числом пациентов и, как правило, одним исследовательским центром [1]. Наряду с использованием МОБ в качестве раннего маркера рецидива после ТГСК не следует упускать из виду исследование химеризма методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) после ТГСК [10]. Однако нарастание смешанного химеризма (СХ) не всегда может свидетельствовать о росте патологического клона и развитии рецидива. Взаимоотношения между значением МОБ после ТГСК и ПЦР-химеризмом, значимость этих маркеров по отношению друг к другу и прогностическое значение в отношении рецидива требуют также дополнительного изучения, в том числе в крупных мультицентровых исследованиях.

Цель настоящей работы: оценить влияние МОБ, отслеживаемой по реаранжировкам генов *IgH*, *IgK*, *TCRB*, *TCRG*, *TCRD* перед и после аллогенной ТГСК (алло-ТГСК), ПЦР-химеризма после ТГСК на частоту развития рецидива, общую (ОВ) и бессобытийную (БСВ) выживаемость у пациентов с ОЛЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и

иммунологии» (Республика Беларусь). С декабря 2010 г. по декабрь 2017 г. 52 пациента с ОЛЛ в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь получили алло-ТГСК. Обязательным условием проведения ТГСК являлось наличие письменного информированного согласия родителей или самих пациентов на проведение трансплантации. У 30 (58,0%) пациентов были выявлены реаранжировки генов, дающие возможность отслеживать МОБ. У 19 (36,5%) пациентов имелась возможность для отслеживания МОБ перед ТГСК, 109 образцов КМ было доступно для анализа МОБ и 171 – для анализа ПЦР-химеризма после ТГСК.

Исследование МОБ проводили путем оценки клональности при изучении перестроек иммунорецепторов (Т- и В-клеточных, TCR и IgH). Скрининг реаранжировок генов выполняли при рецидиве или презентации заболевания. Аллель-специфические олигонуклеотиды (АСО-праймеры) использовались для количественной ПЦР в режиме реального времени. Были определены следующие точки контроля МОБ: перед ТГСК и в течение 1 года после нее: день –21 перед ТГСК, дни +30 ± 10, +60 ± 10, +100 ± 10, +180 ± 10, +365 ± 10 после ТГСК. По показаниям мониторинг мог проводиться чаще. После 1 года мониторинг планово проводился через 6 мес, по показаниям – чаще. Реципиенты ТГСК были разделены в зависимости от значения МОБ в исследуемых точках: пациенты со значением МОБ < 10⁻⁴ и больные со значением МОБ ≥ 10⁻⁴.

Исследование донорского химеризма осуществлялось стандартными методами ПЦР с последующим капиллярным электрофорезом и фрагментным анализом с использованием мишеней STR (short tandem DNA repeats) и/или методом количественной ПЦР в реальном времени с применением мишеней InDel (insertion/deletion polymorphism). Материалом для исследования служили клетки КМ. Оценку значений ПЦР-химеризма после ТГСК проводили в точках, аналогичных таковым при отслеживании МОБ после ТГСК (дни +30 ± 10, +60 ± 10, +100 ± 10, +180 ± 10, +365 ± 10). СХ был определен как содержание клеток реципиента ≥ 1%. Соответственно, пациенты, у которых клетки донора составляли > 99,0%, анализировались как реципиенты с полным донорским химеризмом (ПДХ).

Статистический анализ. При анализе исходов после ТГСК у пациентов с ОЛЛ оценивались: 3-летние показатели ОВ и БСВ, кумулятивная частота рецидива (КЧР) в зависимости от значений МОБ и ПЦР-химеризма. Анализ проводился для группы, включающей 51 пациента. Один пациент получил трансплантацию в отсутствие морфоло-

гической ремиссии, прогрессировал и в анализ не был включен. Последнее цензурирование пациентов состоялось 01.07.2019. На момент проведения статистической обработки живы 35 реципиентов ТГСК, умерли 14, потеряны из-под наблюдения 2. БСВ определена как выживаемость без рецидива, отторжения и смерти, обусловленной процедурой ТГСК. Расчет показателей выживаемости, КЧР с учетом конкурирующих рисков и сравнение проводились с использованием программного обеспечения R-statistica 3.3.0. Сравнение проводилось с помощью теста Грея ($p(F&G)$) при анализе КЧР, рассчитывали методом конкурирующих рисков [11, 12]. Показатели выживаемости рассчитывались методом Каплана–Майера. Различия в выживаемости оценивали с помощью теста log-rank ($p(\log-r)$) [13]. Факторы, показавшие значимость ($p < 0,05$) в отношении ОВ, БСВ, КЧР согласно унивариантному анализу [14], были включены в многофакторный анализ. Многофакторный анализ проводился с использованием регрессионной модели Кокса [15]. Статистически значимыми приняты различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана времени наблюдения после ТГСК составила 2,8 (0,3–8,5) года. Медиана возраста пациентов – 11,1 (2,6–32,8) года. Кондиционирование согласно международному протоколу ALL SCT I-BFM 2003 (2007) получили 48 (92,0%) пациентов. Тотальное облучение тела (TOT) в составе режима кондиционирования получили 46 (88,0%) больных. Краткая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Из 51 реципиента, которые получили ТГСК в состоянии ремиссии, в первой ремиссии были 14 (27,0%) пациентов, во второй – 29 (57,0%), в третьей и более – 8 (16,0%).

Среди 37 (73,0%) пациентов из 51, трансплантированных во второй и более ремиссии, ранний или очень ранний рецидив до ТГСК был констатирован в 11 (30,0%) случаях, поздний – в 26 (70,0%).

Трехлетняя ОВ для всех пациентов ($n = 51$) составила 71,7 ± 6,4%, БСВ – 62,7 ± 6,8%. После трансплантации рецидивы развились у 12 (24,0%) пациентов, КЧР для них составила 23,5 ± 6,0%. Медиана времени возникновения рецидива после алло-ТГСК составила 235 (66–521) дней.

Минимальная остаточная болезнь перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Перед ТГСК на день –21 для анализа были доступны 11 образцов КМ. В группе пациентов со значением МОБ < 10⁻⁴ ($n = 7$) ОВ и БСВ составили 83,3 ± 15,2% и 71,4 ± 17,1% соответственно

(таблица 2). Рецидивы после ТГСК возникли у 1 реципиента, при этом КЧР составила $14,3 \pm 14,3\%$. Для всех пациентов с МОБ $\geq 10^{-4}$ перед ТГСК ($n = 4$) после трансплантации зафиксированы события, а БСВ составила 0% ($p = 0,0054$). ОВ и КЧР для этих пациентов имели значения $37,5 \pm 28,6\%$ и $50,0 \pm 29,2\%$ соответственно и статистически значимо не отличались от таковых у пациентов с МОБ $< 10^{-4}$.

Минимальная остаточная болезнь после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. На +30-е сутки после ТГСК ОВ и БСВ для пациентов со значением МОБ $< 10^{-4}$ ($n = 22$) составили $77,0 \pm 9,0\%$ и $68,2 \pm 9,9\%$ соответственно, а при уровне МОБ $\geq 10^{-4}$ ($n = 5$) $16,7 \pm 15,2\%$ ($p = 0,0168$) и 0% ($p = 0,0030$) соответственно (таблица 2). КЧР для этих пациентов составила $4,5 \pm 4,5\%$ и 100% при количестве рецидивов 1 (при

Таблица 1
Характеристика пациентов

Table 1
Patient characteristics

Характеристика Characteristics	n	%
Пациенты с ОЛЛ Number of patients with ALL	51	100
Возраст: Age:		
<14 лет < 14 y.o.	23	45
≥ 14 (≥ 18) лет ≥ 14 (≥ 18) y.o.	28 (16)	55 (57)
Пол: Gender:		
мужской male	32	63
женский female	19	37
Донор: Donor:		
сиблинг matched family donor (sibling)	11	21
неродственный unrelated donor	35	69
родственный гаплоидентичный family donor (haploidentical)	5	10
Статус ремиссии: Disease phase at transplantation:		
1-я (CR1) 1 st (CR1)	14	27
2-я (CR2) 2 nd (CR2)	29	57
> 2 (CR > 2)	8	16
Время рецидива до ТГСК (для CR ≥ 2 ; $n = 37$): Time relapse before HSCT (CR ≥ 2 ; $n = 37$):		
очень ранний (< 18 мес от диагноза, < 6 мес после окончания лечения) very early (< 18 m of diagnoses, < 6 m after treatment)	2	4
ранний (≥ 18 –30 мес от диагноза, < 6 мес после окончания лечения) early (≥ 18 –30 m of diagnoses, < 6 m after treatment)	9	18
поздний (≥ 30 мес от диагноза, ≥ 6 мес после окончания лечения) late (≥ 30 m of diagnoses, ≥ 6 m after treatment)	26	51
Источник стволовых клеток: Stem cell source:		
КМ bone marrow	33	65
периферическая стволовая клетка (ПСК) peripheral blood	18	35
Кондиционирование: Conditioning regimen:		
TOT 12 Гр/этопозид 40–60 мг/кг TBI 12 Gy/VP16 40–60 mg/kg	45	88
другой* other*	6	12
Острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) (I–IV степени) Acute "graft versus host" disease (Grade I–IV):	23	44
Хроническая РТПХ Chronic "graft versus host" disease	14	27
Рецидивы после ТГСК (из них до года) Relapses after HSCT (relapses to 1 year)	12 (8)	24 (67)
Медиана времени возникновения рецидива после ТГСК, дни Median time of relapse after HSCT, days	235 (66–521)	

Примечание. * – Flu150/Thio10/Mel140/±ATG или Flu150/Mel140/±ATG или Treo36-42/Flu150/Mel140, или Treo36-42/End120/±ATG, или Bu16/End120/Mel140/±ATG.

Notes. * – Flu150/Thio10/Mel140/±ATG or Flu150/Mel140/±ATG, or Treo36-42/Flu150/Mel140, or Treo36-42/End120/±ATG, or Bu16/End120/Mel140/±ATG; ALL – acute lymphoblastic leukaemia; CR – complete remission; TBI – total body irradiation; HSCT – hematopoietic stem cells transplantation.

Таблица 2

Исходы в зависимости от значения МОБ ($\geq 10^{-4}$ против $< 10^{-4}$) перед и после ТГСК

Table 2

Impact of pre- and post-transplant MRD ($\geq 10^{-4}$ vs $< 10^{-4}$) on patient outcome

Период Point	Значение МОБ MRD value	n	3-летняя КЧР 3-year CIR			3-летняя БСВ 3-year EFS			3-летняя ОВ 3-year OS		
			рецидив, n relapses, n	%	p(F&G)	событие, n events, n	%	p(log-r)	событие, n events, n	%	p(log-r)
День -21 (перед ТГСК) Day -21 (pre-transplant) n = 11	$\geq 10^{-4}$	4	2	50,0 $\pm$ 29,2	0,3111	4	0	0,0046*	2	37,5 $\pm$ 28,6	0,2380
	$< 10^{-4}$	7	1	14,3 $\pm$ 14,3		2	71,6 $\pm$ 17,1		1	83,3 $\pm$ 15,2	
День +30 Day +30 n = 27	$\geq 10^{-4}$	5	5	100	< 0,0001*	5	0	0,0030*	4	16,7 $\pm$ 15,2	0,0168*
	$< 10^{-4}$	22	1	4,5 $\pm$ 4,5		7	68,2 $\pm$ 9,9		5	77,0 $\pm$ 9,0	
День +60 Day +60 n = 23	$\geq 10^{-4}$	3	2	66,6 $\pm$ 33,3	0,0957	3	0	0,0696	3	0	0,0425*
	$< 10^{-4}$	20	3	20,0 $\pm$ 19,3		9	55,0 $\pm$ 11,1		7	65,0 $\pm$ 10,7	
День +100 Day +100 n = 24	$\geq 10^{-4}$	4	2	50,0 $\pm$ 32,5	0,0161*	3	25,0 $\pm$ 21,7	0,1090	3	25,0 $\pm$ 21,7	0,0747
	$< 10^{-4}$	20	1	5,0 $\pm$ 5,0		6	70,0 $\pm$ 10,2		5	75,0 $\pm$ 9,7	
День +180 Day +180 n = 19	$\geq 10^{-4}$	4	2	50,0 $\pm$ 32,5	0,0051*	3	25,0 $\pm$ 21,7	0,0043*	2	37,5 $\pm$ 28,6	0,1090
	$< 10^{-4}$	15	0	0		2	86,7 $\pm$ 8,8		2	86,7 $\pm$ 8,8	
День +365 Day +365 n = 15	$\geq 10^{-4}$	2	2	100	0,0001*	2	0	< 0,0001*	2	0	0,0006*
	$< 10^{-4}$	13	0	0		1	92,3 $\pm$ 7,4		1	92,3 $\pm$ 7,4	
После ТГСК (позитивный хотя бы в 1 из исследуемых точек с +30-го по +365-й день) Post-transplant (positive at least in one of investigations points from day +30 to +365) n = 29	$\geq 10^{-4}$	9	6	66,7 $\pm$ 18,1	0,0004*	7	22,2 $\pm$ 13,9	0,0172*	6	29,6 $\pm$ 16,4	0,0184*
	$< 10^{-4}$	20	1	5,0 $\pm$ 5,0		6	70,0 $\pm$ 10,2		4	79,7 $\pm$ 9,1	

Примечание. * – различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$.Notes. * – differences statistically significant when $p < 0,05$; MRD – minimal residual disease; CIR – cumulative incidence of relapse; EFS – event-free survival; OS – overall survival.

МОБ $< 10^{-4}$) и 5 (при МОБ $\geq 10^{-4}$) соответственно ($p < 0,0001$).

На +60-е сутки после ТГСК значение МОБ не оказало влияния на БСВ и КЧР. ОВ лучше у пациентов с МОБ $< 10^{-4}$ ($p = 0,0425$). В последующих точках наблюдения после ТГСК положительное значение МОБ ($\geq 10^{-4}$) оказывает значительное влияние как на развитие рецидива, так и на БСВ и ОВ, с максимальной статистически значимой разницей на день +365. Так, КЧР, БСВ и ОВ на день +365 в группе со значением МОБ $< 10^{-4}$ ($n = 13$) в сравнении с МОБ-позитивными пациентами ($n = 2$) составили 0% и 100% ($p = 0,0001$), 92,3 $\pm$ 7,4% и 0% ($p < 0,0001$), 92,3 $\pm$ 7,4% и 0% ($p = 0,0006$) соответственно.

Для пациентов ($n = 9$), у которых после ТГСК МОБ имела значение $\geq 10^{-4}$ хотя бы в одной из анализируемых точек, ОВ и БСВ составили 29,6 $\pm$ 16,4% и 22,2 $\pm$ 13,9% соответственно ($n = 9$, события – 7, умерли 6 пациентов) (рисунк 1). Рецидивы возникли у 6 реципиентов ТГСК, КЧР составила 66,7 $\pm$ 18,1%. Это статистически значимо хуже в сравнении с теми же показателями у реципиентов ТГСК, значение МОБ которых было $< 10^{-4}$ во всех исследуемых точках. Для них ($n = 20$, события – 6, рецидивы – 1, умерли 4 человека) ОВ составила 79,7 $\pm$ 9,1% ($p = 0,0184$),

БСВ – 70,0 $\pm$ 10,2% ($p = 0,0172$), а КЧР – 5,0 $\pm$ 5,0% ($p = 0,0004$).

ПЦР-химеризм. ОВ и БСВ пациентов с СХ ($n = 6$) на день +30 после ТГСК составили 44,4 $\pm$ 22,2% и 16,7 $\pm$ 15,2% соответственно. Рецидивы случились у 4 пациентов, КЧР составила 66,7 $\pm$ 24,1%. Существенно выше показатели ОВ и БСВ были достигнуты у пациентов с ПДХ ($n = 36$) 79,7 $\pm$ 6,9% ($p = 0,0815$) и 72,2 $\pm$ 7,5% ($p = 0,0037$) соответственно. Меньше и количество рецидивов в группе с ПДХ, КЧР составила 19,4 $\pm$ 6,7% ($p = 0,0158$). Аналогично результатам, полученным при оценке МОБ после ТГСК в дни +60 и +100, статистически значимых различий в ОВ, БСВ, КЧР получено не было. Статистически значимо наличие ПДХ к дням +180 и +365 в отношении выживаемости и частоты рецидивов (таблица 3).

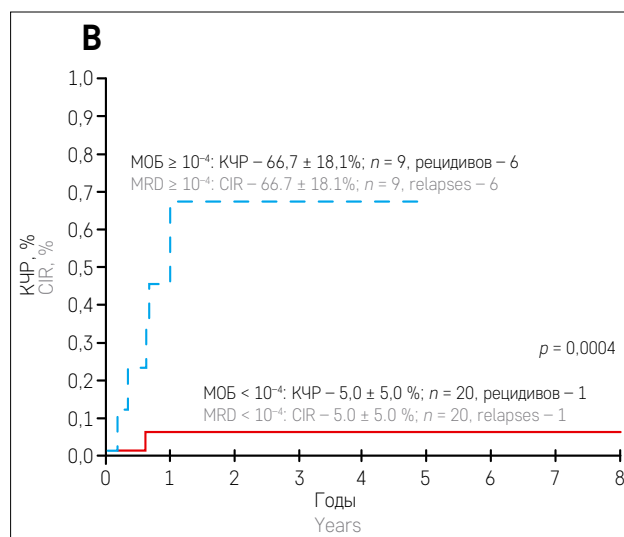
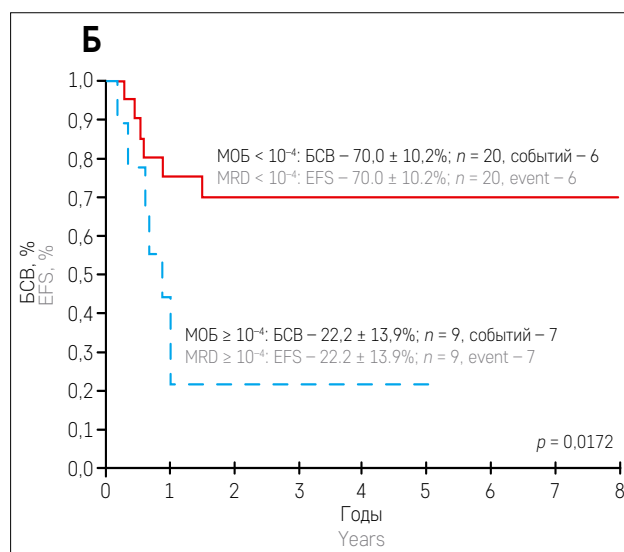
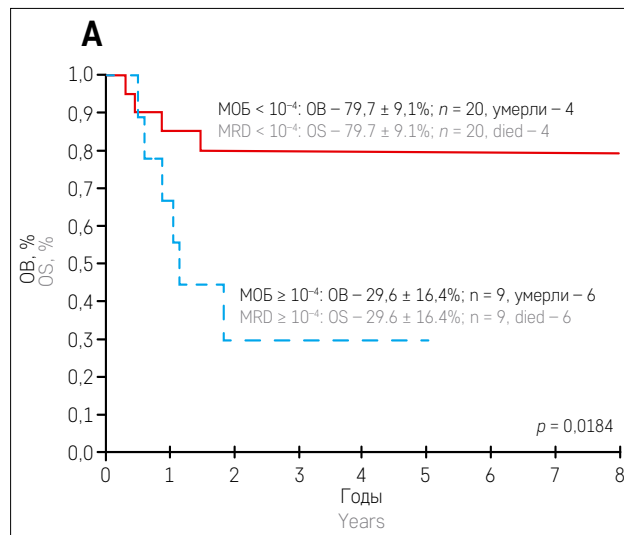
Реципиенты ТГСК ($n = 2$), которые не достигли к этому времени ПДХ или потеряли его, умерли в результате возникновения у них рецидива. Таким образом, в отличие от пациентов с СХ, ОВ, БСВ и КЧР для больных с ПДХ на день +180 ($n = 31$) составили 86,4% ($p = 0,0040$), 74,2% ($p = 0,0057$) и 19,4% ($p = 0,0019$) соответственно, а на день +365 ($n = 22$) – 89,8% ($p < 0,0001$), 81,8% ($p = 0,0015$) и 13,6% ($p = 0,0002$) соответственно.

Рисунок 1

ОВ (А), БСВ (Б), КЧР (В) в зависимости от значения МОБ после алло-ТГСК ($\geq 10^{-4}$ (штриховой пунктир) против $< 10^{-4}$ (сплошная)) для пациентов ($n = 29$) с +30-го по +365-й день после ТГСК

Figure 1

OS (A), EFS (B), CIR (B) according to post-transplant MRD ($\geq 10^{-4}$ (dash line) vs $< 10^{-4}$ (solid line)) from day +30 to +365 ($n = 29$).

**Рисунок 2**

ОВ (А), БСВ (Б), КЧР (В) в зависимости от значения ПЦР-химеризма после алло-ТГСК ($> 99,0\%$ (штриховой пунктир) против $\leq 99,0\%$ (сплошная)) для пациентов ($n = 45$) с +30-го по +365-й день после ТГСК

Figure 2

OS (A), EFS (B), CIR (B) according to post-transplant PCR-chimerism ($> 99,0\%$ (dash line) vs $\leq 99,0\%$ (solid line)) from day +30 to +365 ($n = 45$).

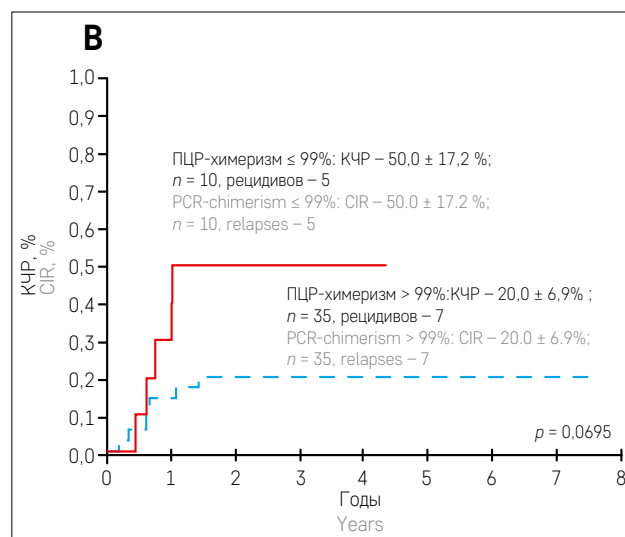
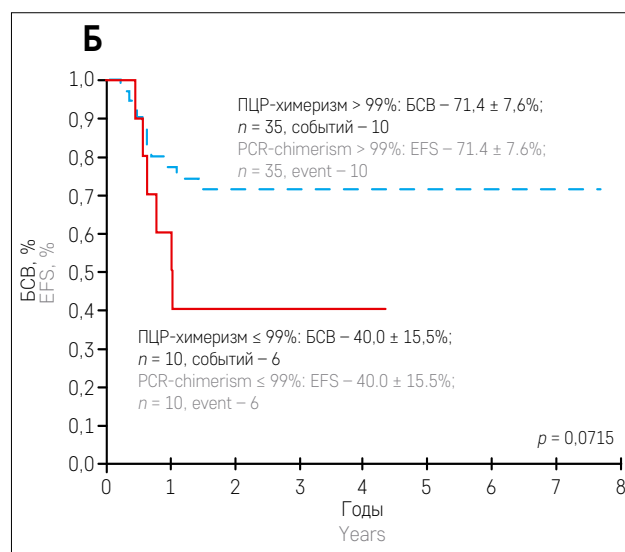
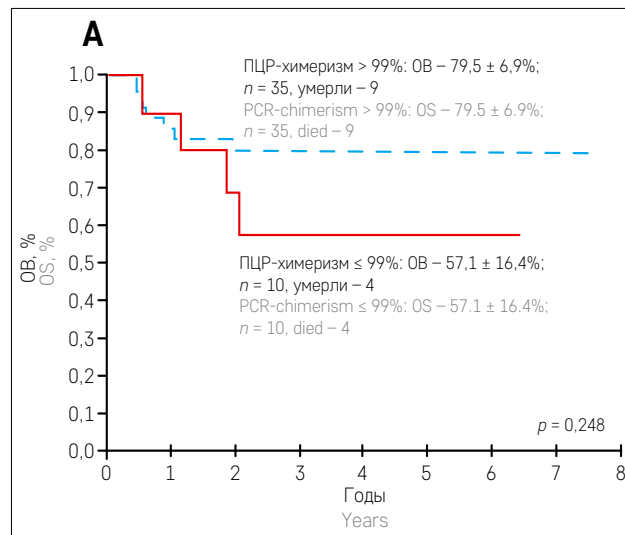


Таблица 3

Исходы в зависимости от значения ПЦР-химеризма ($> 99,0\%$ против $\leq 99,0\%$) после ТГСК

Table 3

Impact of post-transplant PCR-chimerism ($> 99,0\%$ vs $\leq 99,0\%$) on patient outcome

Период Point	Значение МОБ MRD value	n	3-летняя КЧР 3-year CIR			3-летняя БСВ 3-year EFS			3-летняя ОВ 3-year OS		
			рецидив, n relapses, n	%	p(F&G)	событие, n events, n	%	p(log-r)	событие, n events, n	%	p(log-r)
День +30 Day +30 n = 42	≤ 99	6	4	66,7 $\pm$ 24,1	0,0158*	5	16,7 $\pm$ 15,2	0,0037*	3	44,4 $\pm$ 22,2	0,0815
	> 99	36	7	19,4 $\pm$ 6,7		10	72,2 $\pm$ 7,5		7	79,7 $\pm$ 6,9	
День +60 Day +60 n = 32	≤ 99	5	2	40,0 $\pm$ 25,0	0,6051	2	60,0 $\pm$ 21,9	0,859	2	53,3 $\pm$ 24,8	0,302*
	> 99	27	8	29,6 $\pm$ 9,0		10	63,0 $\pm$ 9,3		6	76,2 $\pm$ 8,6	
День +100 Day +100 n = 39	≤ 99	5	2	40,0 $\pm$ 25,0	0,6368	2	60,0 $\pm$ 21,9	0,842	2	60,0 $\pm$ 21,9	0,444
	> 99	34	10	29,4 $\pm$ 7,9		12	64,7 $\pm$ 8,2		8	75,2 $\pm$ 7,7	
День +180 Day +180 n = 33	≤ 99	2	2	100	0,0019*	2	0	0,0057*	2	0	0,0040*
	> 99	31	6	19,4 $\pm$ 7,2		8	74,2 $\pm$ 7,9		4	86,4 $\pm$ 6,4	
День +365 Day +365 n = 24	≤ 99	2	2	100	0,0002*	2	0	0,0015*	2	0	$< 0,0001^*$
	> 99	22	3	13,6 $\pm$ 7,5		4	81,8 $\pm$ 8,2		2	89,8 $\pm$ 6,9	
После ТГСК (позитивный хотя бы в 1 из исследуемых точек с +30-го по +365-й день) Post-transplant (positive at least in one of investigations points from day +30 to +365) n = 45	≤ 99	10	5	50,0 $\pm$ 17,2	0,0695	6	40,0 $\pm$ 15,5	0,0715	4	57,1 $\pm$ 16,4	0,248
	> 99	35	7	20,0 $\pm$ 6,9		10	71,4 $\pm$ 7,6		7	79,5 $\pm$ 6,9	

Примечание. * – различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$.
Notes. * – differences statistically significant when $p < 0,05$.

В случае наличия СХ хотя бы в одном из исследуемых образцов КМ с дня +30 по день +365 реципиенты ТГСК имели хуже показатели ОВ (57,1%), БСВ (40,0%) и КЧР (50,0%) в сравнении с пациентами, у которых на протяжении года после ТГСК был ПДХ (рисунки 2).

Многофакторный анализ. Модели мультивариантного анализа, проведенные нами для МОБ, ПЦР-химеризма в отношении БСВ, КЧР после ТГСК (таблицы 4 и 5), показывают, что значение МОБ $\geq 10^{-4}$ у реципиентов хотя бы однократно в течение года после трансплантации увеличивает риск возникновения события, связанного с неблагоприятным исходом (БСВ) в 12,3 раза (95% доверительный интервал (ДИ): 2,33–64,87; $p = 0,0031$), а риск развития рецидива (КЧР) в 50,7 раза (2,5–97,5% ДИ: 1,60–1608,56; $p = 0,0260$) в сравнении с пациентами со значением МОБ $< 10^{-4}$. Выше риск развития рецидива после трансплантации и у пациентов с очень ранним и ранним рецидивами перед ТГСК (отношение рисков (ОР) = 0,1; 2,5–97,5% ДИ: 0,02–0,50; $p = 0,0062$). Исследование ПЦР-химеризма в качестве маркера развития рецидива (КЧР), БСВ после ТГСК не показало значимости при проведении мультивариантного анализа.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью работы было проанализировать исходы пациентов с ОЛЛ после алло-ТГСК, прежде всего КЧР, в зависимости от значений МОБ и ПЦР-химеризма. На сегодняшний день, по нашим данным [16], также как и по данным других авторов [17–19], основной проблемой после ТГСК при ОЛЛ являются все еще высокая частота развития рецидивов и смертность от рецидива.

Существует несколько подходов к оценке МОБ. При ОЛЛ ведущим подходом является оценка клональности при изучении перестроек иммунорецепторов (Т- и В-клеточных, TCR и IgH), так как эти перестройки встречаются у подавляющего большинства пациентов (до 95%) [20]. По нашим данным, только для 58% реципиентов ТГСК из исследуемой группы ($n = 51$) была возможность отслеживать МОБ по выявленным реаранжировкам генов TCR или IgH.

Исследование МОБ до ТГСК помогает выделить группу пациентов с высоким риском развития рецидива после трансплантации и уже на этапе подготовки к ней планировать терапевтическую тактику для этих больных. Значение МОБ $\geq 10^{-4}$ перед ТГСК

не в 100% случаев является маркером развития рецидива в посттрансплантационном периоде. Однако, согласно некоторым исследованиям, частота рецидива для пациентов со значением МОБ $\geq 10^{-4}$ перед ТГСК значимо больше в сравнении с больными со

Таблица 4

Мультивариантный анализ БСВ для пациентов с ОЛЛ

Table 4

Multivariate analysis of EFS for patients ALL

Параметр Parameter	БСВ EFS		
	ОР HR	95% ДИ 95% CI	P
Значение МОБ после ТГСК: Post-transplant MRD value: < 10^{-4} $\geq 10^{-4}$	1 12,30	2,33–64,87	0,0031*
Кондиционирование: Conditioning regimen: TOT/этопозид TBI/VP16 другое# other#	1 5,74	0,58–56,63	0,1349
ПЦР-химеризм после ТГСК: Post-transplant PCR-chimerism: > 99% $\leq 99\%$	1 0,47	0,10–2,34	0,3591
Источник стволовых клеток: Stem cell source: КМ bone marrow ПСК peripheral blood	1 1,25	0,33–4,77	0,7425

Примечание. # – Flu150/Thio10/Mel140/±ATG или Flu150/Mel140/±ATG, или Treo36-42/Flu150/Mel140, или Treo36-42/End120/±ATG, или Bu16/End120/Mel140/±ATG; * – различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$

Notes. # – Flu150/Thio10/Mel140/±ATG or Flu150/Mel140/±ATG, or Treo36-42/Flu150/Mel140, or Treo36-42/End120/±ATG, or Bu16/End120/Mel140/±ATG; HR – hazard ratio; 95% CI – 95% confidence interval; * – differences statistically significant when $p < 0.05$.

Таблица 5

Мультивариантный анализ КЧР для пациентов с ОЛЛ

Table 5

Multivariate analysis of CIR for patients ALL

Параметр Parameter	КЧР CIR		
	ОР HR	2,5–97,5% ДИ 2.5–97.5% CI	P
Значение МОБ после ТГСК: Post-transplant MRD value: < 10^{-4} $\geq 10^{-4}$	1 50,73	1,60–1608,56	0,0260*
Период рецидива до ТГСК: Time relapse before HSCT: поздний late ранний и очень ранний early and very early	1 0,10	0,02–0,50	0,0062*
Хроническая РТПХ: Chronic "graft versus host" disease: да yes нет no	1 0,47	0,21–1,05	0,0660
Значение ПЦР-химеризма после ТГСК: Post-transplant PCR-chimerism: > 99% $\leq 99\%$	1 1,63	0,38–7,00	0,5100

Примечание. * – различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$.

Notes. * – differences statistically significant when $p < 0.05$.

значением МОБ $< 10^{-4}$ и достигает 39–53%, а БСВ после ТГСК – 0–23% [1]. Кроме того, МОБ перед ТГСК, как, впрочем, и после нее, является сильным и, согласно некоторым исследованиям, независимым прогностическим фактором в отношении возврата заболевания [21, 22]. Согласно нашим данным, ОВ и БСВ для пациентов со значением МОБ $< 10^{-4}$ перед ТГСК составили 83,3% и 71,6% соответственно, а КЧР – 14,3%. При этом показатели БСВ статистически значимо лучше в сравнении с пациентами со значением МОБ $\geq 10^{-4}$ ($p = 0,0046$). КЧР и ОВ для реципиентов с МОБ $\geq 10^{-4}$ перед ТГСК также хуже, они составили 50,0% и 37,5% соответственно, хотя нами и не получены статистически значимые различия, что может быть обусловлено небольшой группой пациентов.

Значение МОБ $\geq 10^{-4}$ уже на ранних этапах после ТГСК – показание к более частому мониторингованию этих пациентов и применению терапевтических мер с целью предотвратить развитие морфологического рецидива. При этом значение МОБ $\geq 10^{-4}$ к году после ТГСК у пациентов с ОЛЛ, по нашим данным, в 100% случаев приводит к морфологическому рецидиву ($p = 0,0001$), в то время как пациенты со значением МОБ $< 10^{-4}$ имеют БСВ и ОВ 92,3% ($p < 0,0001$ и $p = 0,0008$ соответственно) при отсутствии у них рецидивов. Значение же МОБ $\geq 10^{-4}$ на любом этапе после ТГСК (хотя бы однократно) в 50,7 раза (2,5–97,5% ДИ: 1,60–1608,56; $p = 0,0260$) увеличивает риск развития рецидива в посттрансплантационном периоде. Работ по исследованию значения МОБ в посттрансплантационном периоде, представленных в литературе, немного, хотя и можно выделить порядка 10 за последние 10–15 лет с числом пациентов 40 и более. Большинство из них согласуются с нашими данными и показывают, что БСВ, безрецидивная выживаемость пациентов после алло-ТГСК значимо хуже у МОБ-положительных пациентов (0–30%), а частота рецидивов выше (50–100%) в сравнении с реципиентами, у которых МОБ $< 10^{-4}$ [7, 23]. Хотя есть работы, которые не выявили значимости МОБ в отношении исходов после ТГСК [24].

Мониторирование химеризма методом ПЦР позволяет выявить оставшиеся после ТГСК или вновь появившиеся клетки реципиента. Эти клетки могут быть как злокачественные, оставшиеся после ТГСК, так и оставшиеся или вновь появившиеся гематологические клетки реципиента или их смесь. Поэтому оценка химеризма в большей степени отражает реакцию трансплантата, его аллореактивность и является динамически оцениваемым прогностическим фактором, который может помочь предотвратить рецидив, нежели маркером МОБ. Замечено, что пациенты с растущим в динамике СХ имеют выше риск развития рецидива, однако требуют частого

мониторирования образцов КМ реципиентов [25]. Определение же МОБ молекулярными методами описано как более чувствительная и специфичная методика прогнозирования рецидива [26]. Мы проанализировали исходы реципиентов ТГСК в зависимости от наличия СХ в исследуемых контрольных точках и с учетом полученных результатов провели многофакторный анализ влияния различных факторов риска развития рецидива и факторов, влияющих на БСВ, включая значение МОБ и ПЦР-химеризм. Значимо худшие значения КЧР и БСВ отмечены нами у пациентов с СХ в дни $+30 \pm 10$, $+180 \pm 10$, $+365 \pm 10$ после ТГСК в зависимости от уровня химеризма, что согласуется с различиями в зависимости от значения МОБ в этих точках. Однако использование многофакторного анализа показало, что хотя бы однократное значение $\text{МОБ} \geq 10^{-4}$ после ТГСК является статистически значимым фактором, оказывающим влияние на БСВ и КЧР, в отличие от СХ, для которого статистической значимости не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогнозирование развития рецидива после алло-ТГСК, мониторинг пациентов с высоким риском развития рецидива (исходя из факторов риска

развития рецидива дотрансплантационного этапа) имеют большое значение для этих больных в целях как можно более раннего применения существующих терапевтических вмешательств и попытки предотвратить возникновение рецидива. Как показывает наше исследование, МОБ является значимым фактором риска развития рецидива и фактором, оказывающим влияние на выживаемость пациентов с ОЛЛ после алло-ТГСК. Пациенты с $\text{МОБ} < 10^{-4}$ на этапах перед и после алло-ТГСК имеют статистически значимо лучшие показатели БСВ и КЧР в сравнении с теми, у которых значение $\text{МОБ} \geq 10^{-4}$. Использование данного метода позволяет выделить пациентов с высоким риском развития рецидива на ранних этапах после трансплантации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Prudnikov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7899-3773>

Mareiko Yu.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4172-9466>

Kirsanova N.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3193-4864>

Minakovskaya N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4814-804X>

Aleynikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>

Литература

1. Lambie A., Phelan R., Burke M. 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* 2017; 6 (7). pii: E66. DOI: 10.3390/jcm6070066
2. Pulsipher M.A., Langholz B., Wall D.A., Schultz K.R., Bunin N., Carroll W., et al. Risk Factors and Timing of Relapse after Allogeneic Transplantation in Pediatric ALL: For Whom and When should Interventions be Tested? *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (9): 1173–9. DOI: 10.1038/bmt.2015.103
3. Leung W., Pui C.H., Coustan-Smith E., Yang J., Pei D., Gan K., et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood* 2012; 120 (2): 468–72. DOI: 10.1182/blood-2012-02-409813
4. Bader P., Kreyenberg H., Henze G.H., Eckert C., Reising M., Willasch A., et al. 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* 2009; 27 (3): 377–84. DOI:10.1200/JCO.2008.17.6065
5. Wayne A.S., Radich J.P. Pretransplant MRD: the light is yellow, not red. *Blood* 2012; 120 (2): 244–46. DOI: 10.1182/blood-2012-05-427443
6. Pulsipher M.A., Bader P., Klingebiel T., Cooper L.J. Allogeneic transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: the emerging role of peritransplantation minimal residual disease/chimerism monitoring and novel chemotherapeutic, molecular, and immune approaches aimed at preventing relapse. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (1 Suppl): 62–71. DOI:10.1016/j.bbmt.2008.11.009
7. Pulsipher M.A., Carlson C., Langholz B., Wall D.A., Schultz K.R., Bunin N., et al. IgH-V(D)J NGS-MRD measurement pre- and early post-allotransplant defines very low- and very high-risk ALL patients. *Blood* 2015; 125 (22): 3501–8. DOI: 10.1182/blood-2014-12-615757
8. Athale U.H., Gibson P.J., Bradley N.M., Malkin D.M., Hitzler J.; POGO MRD Working Group. Minimal Residual Disease and Childhood Leukemia: Standard of Care Recommendations From the Pediatric Oncology Group of Ontario MRD Working Group. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (6): 973–82. DOI: 10.1002/pbc.25939
9. Pulsipher M.A., Wayne A.S., Schultz K.R. New frontiers in pediatric Allo-SCT: novel approaches for children and adolescents with ALL. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (10): 1259–65. DOI: 10.1038/bmt.2014.114

10. Clark J.R., Scott S.D., Jack A.L., Lee H., Mason J., Carter G.I., et al.; United Kingdom National External Quality Assessment Service for Leucocyte Immunophenotyping Chimerism Working Group. Monitoring of chimerism following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Br J Haematol* 2015; 168 (1): 26–37. DOI: 10.1111/bjh.13073
11. Gooley T.A., Leisenring W., Crowley J., Storer B.E. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med* 1999; 18 (6): 695–706.
12. Gray R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat* 1998; 16 (3): 1140–54.
13. Kaplan E., Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Associat* 1958; 53 (282): 457–81.
14. Прудников Д.В., Янушкевич П.Г., Исайкина Я.И., Минаковская Н.В., Алейникова О.В. Факторы риска развития рецидивов после аллогенной трансплантации у детей, подростков и молодых взрослых с острым лимфобластным лейкозом. Российский журнал детской гематологии и онкологии. Сборник материалов в рамках X Конгресса НОДГО «Актуальные вопросы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации», 25–27 апреля 2019 г. Абстракт №Р-123.
15. Cox D.R. Regression models and life tables (with discussion) *J Royal Stat Society* 1972; 34 (2): 187–220.
16. Прудников Д.В., Кирсанова Н.П., Марейко Ю.Е., Минаковская Н.В., Алейникова О.В. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при остром лимфобластном лейкозе у детей, подростков и молодых взрослых в Республике Беларусь. *Педиатрия* 2019; 98 (4): 14–22.
17. Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A., Schrauder A., Bader P., Ebell W., et al. 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* 2015; 33 (11): 1265–74. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.9747
18. Burke M.J., Verneris M.R., Le Rademacher J., He W., Abdel-Azim H., Abraham A.A., et al. Transplant Outcomes for Children with T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Second Remission: A Report of the CIBMTR. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (12): 2154–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.08.023
19. Fagioli F., Quarello P., Zecca M., Lanino E., Rognoni C., Balduzzi A., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a report from the AIEOP registry. *Haematologica* 2013; 98 (8): 1273–81. DOI: 10.3324/haematol.2012.079707
20. Schrappe M. Minimal residual disease: optimal methods, timing, and clinical relevance for an individual patient. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012; 2012: 137–42. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.137
21. Balduzzi A., Di Maio L., Silvestri D., Songia S., Bonanomi S., Rovelli A., et al. Minimal residual disease before and after transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia: Is there any room for intervention? *Br J Haematol* 2014; 164 (3): 396–408. DOI: 10.1111/bjh.12639
22. Eckert C., Hagedorn N., Sramkova L., Mann G., Panzer-Grumayer R., Peters C., et al. Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: Prognostic relevance of early and late assessment. *Leukemia* 2015; 29 (8): 1648–55. DOI: 10.1038/leu.2015.59
23. Bader P., Kreyenberg H., von Stackelberg A., Eckert C., Salzmann-Manrique E., Meisel R., et al. 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. *J Clin Oncol* 2015; 33 (11): 1275–84. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.4631
24. Imashuku S., Terui K., Matsuyama T., Asami K., Tsuchiya S., Ishii E., et al.; multi-institutional collaborative study in Japan. Lack of clinical utility of minimal residual disease detection in all ogenic stem cell recipients with childhood acute lymphoblastic leukemia: Multi-institutional collaborative study in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31 (12): 1127–35.
25. Bader P., Kreyenberg H., Hoelle W., Dueckers G., Handgretinger R., Lang P., et al. Increasing mixed chimerism is an important prognostic factor for unfavorable outcome in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic stem-cell transplantation: possible role for pre-emptive immunotherapy? *J Clin Oncol* 2004; 22 (9): 1696–705.
26. Terwey T.H., Hemmati P.G., Nagy M., Pfeifer H., Gökbüget N., Brüggemann M., et al. Comparison of chimerism and minimal residual disease monitoring for relapse prediction after allogeneic stem cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (10): 1522–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.05.026

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-103-111

Мышечная сила и вегетативное обеспечение деятельности у пациентов детского возраста на разных этапах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

М.Ю. Жуков¹, Н.Н. Митраков¹, А.В. Корочкин¹, О.А. Лайшева²¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», Минздрава России, Москва²Обособленное структурное подразделение Российской детской клинической больницы ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Кондиционирование пациентов при подготовке к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и длительный период изоляции после нее часто ведут к двигательному дефициту, снижая качество жизни больных. Растет число исследований, демонстрирующих важность физической реабилитации в процессе подготовки и проведения процедуры ТГСК. Цель: провести сравнительную оценку снижения мышечной силы и вегетативного обеспечения деятельности у пациентов детского возраста на разных этапах ТГСК для определения сроков начала двигательной реабилитации. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Проспективное сравнительное нерандомизированное исследование включало 27 пациентов в возрасте 6–14 лет с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) ($n = 8$), с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) ($n = 8$), сверхтяжелой апластической анемией ($n = 2$) и первичными иммунодефицитными состояниями ($n = 9$) на разных этапах проведения ТГСК. Всем пациентам оценивали мышечную силу и гемодинамические показатели при выполнении ортостатической пробы ($n = 27$) на разных этапах проведения терапии: до госпитализации в отделение ТГСК (–5-е сутки кондиционирования), после проведения процедуры ТГСК (+5-е сутки от ТГСК) и при выписке из отделения ТГСК (+30-е сутки от ТГСК). На этапе кондиционирования в группе пациентов с ОЛЛ и ОМЛ наблюдались гиперхронотропный и гипостенический типы реакций, в то время как в группе с незлокачественными заболеваниями – нормостенический и нормохронотропный типы реакций. Средний показатель мышечной силы в группе больных ОЛЛ и ОМЛ составил 3–4 балла, а в группе пациентов с незлокачественными заболеваниями – 4–5 баллов. На +5-е сутки от ТГСК во всех исследуемых группах в 100% случаев наблюдались гипостенический и гипохронотропный типы реакций, а также снижение показателей мышечной силы в среднем на 2 балла. На +30-е сутки от ТГСК в группе ОЛЛ наблюдались гипохронотропный и гипостенический типы реакций в 75% и 87,5% соответственно, в группе ОМЛ – гипохронотропный и гипостенический типы реакций в 87,5% и 75% соответственно, в группе незлокачественных образований – гиперхронотропный и гиперстенический типы реакций в 81,8% случаев. В оставшихся случаях во всех группах наблюдались нормостенический и нормохронотропный типы реакций. Средний показатель мышечной силы в группе ОЛЛ и ОМЛ составил 4 балла, в группе пациентов с незлокачественными образованиями – 4–5 баллов. Важно как можно раньше начинать физическую реабилитацию пациентов детского возраста, получающих ТГСК.

Ключевые слова: физическая терапия, дети, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, вегетативное обеспечение, мышечная сила

Жуков М.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 103–111.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-103-111

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.04.2020
Принята к печати 06.05.2020

Контактная информация:

Жуков Михаил Юрьевич, врач лечебной физической культуры и спортивной медицины центра медицинской реабилитации консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: zhukovmihail1594@gmail.com

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 02.04.2020

Accepted 06.05.2020

Muscle strength and vegetative support at childhood on different stages of hematopoietic

M.Yu. Zhukov¹, N.N. Mitrov¹, A.V. Korochkin¹, O.A. Laisheva²¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Michael Yu. Zhukov, Doctor of medical physical culture and sports medicine of the Medical Rehabilitation Center of the Advisory Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia, 117997, Moscow, Samoy Mashela st., 1
E-mail: zhukovmihail1594@gmail.com

Conditioning for hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) and long isolation period often results in movement disorders to patient undergoing HSCT. An increasing number of research to showing of the importance physical therapy at different stages of HSCT. Objective. Comparative assessment muscles strength and vegetative support childhood at different stages of HSCT for the determine timing for the motor rehabilitation. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. In the prospective comparative not randomized clinical trial were enrolled 27 patients aged 6–14 (11) years with acute lymphoblastic leukemia (ALL) ($n = 8$), acute myeloblastic leukemia (AML) ($n = 8$), severe aplastic anemia ($n = 2$) and primary immune deficiency ($n = 9$) at different stages of HSCT therapy. For all patients muscle strength and hemodynamic level in orthoclinistic test were conducted before HSCT (–5 days of conditioning), after HSCT (+5 days after transplantation), and upon leaving hospital units (+30 days after HSCT). On the conditioning stage patient at ALL and AML diagnosis group had hyperchronotrope and hypostenic vegetative reaction type, while normostenic and normochronotrope vegetative reaction type at not malignant diseases diagnosis group. Muscle strength score at ALL and AML diagnosis group average was between 3–4 score, and 4–5 score at not malignant diseases diagnosis group. On the +5 days after HSCT in all researched diagnosis groups at 100% cases experienced hypostenic and hyper chronotrope vegetative type of reaction, and reduced muscle strength average 2 score. On the +30 days after HSCT at ALL diagnosis group experienced hypochronotrope and hypostenic type of vegetative reaction at 75% and 87.5% respectively, at AML diagnosis group experienced hypochronotrope and hypostenic type of vegetative reaction at 87.5% and 75% respectively, and at not malignant diagnosis group experienced hyperchronotrope and hyperstenic type of vegetative reaction at 81.8% cases. In the remaining cases at all diagnosis group experienced normostenic and normochronotrope type of vegetative reaction. Average muscle strength score at ALL and AML diagnosis group was 4 score. Average muscle strength score at not malignant diagnosis group was between 4–5 score. It's important to get an early start physical therapist to childhood receiving of HSCT therapy.

Key words: physical therapy, childhood, haemopoietic stem cell transplantation, vegetative support, muscle strength

Zhukov M.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 103–111.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-103-111

Кондиционирование пациентов при подготовке к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и длительный период изоляции после нее часто ведут к двигательному дефициту, снижая качество жизни больных [1]. Растет число исследований, демонстрирующих важность физической реабилитации в процессе подготовки и проведения процедуры ТГСК [1–4]. Наиболее явной проблемой пациентов после ТГСК является патологическая утомляемость, которая чаще всего расценивается как общее снижение толерантности к физической нагрузке и мышечная слабость [5].

Оценка толерантности к физической нагрузке проводится с помощью теста 6-минутной ходьбы [6]. Тест изначально разработан для оценки функционального класса недостаточности кровообращения и лучше всего отражает именно проблемы, связанные с аэробными нагрузками у пациентов с поражением сердечно-сосудистой и дыхательной систем [7–9]. Оценивать при помощи этого теста пациентов с двигательным дефицитом некорректно [10], а больные после высокодозной химиотерапии, несомненно, имеют двигательный дефицит, обусловленный подострой лекарственной полинейропатией, стероидной и/или алиментарной миопатией [11].

Структура составляющих понятия «утомляемость» представляется нам значительно сложнее, чем совокупность толерантности к физической нагрузке и показателей мышечной силы, тем более что и сами «составляющие» имеют сложную внутреннюю структуру.

Для понимания отличий между выносливостью, толерантностью и адаптацией к физической нагрузке, вегетативным обеспечением деятельности и утомляемостью нужно рассмотреть каждый параметр по отдельности.

Утомляемость – совокупность факторов, ведущую роль в которых играет центральная нервная система и в большей степени психологическое ощущение усталости, оцениваемое по субъективной шкале [12].

Толерантность к физической нагрузке может проявлять себя как общая или локальная, в зависимости от субъективных ощущений.

Локальная толерантность к физической нагрузке оценивается в актуальной группе мышц и зависит, прежде всего, от объема мышечной массы, гликолитической способности и нервно-мышечной координации [13].

Общая толерантность к физической нагрузке – это интегральный показатель, который складывается, прежде всего, из функциональных возможностей сердечно-сосудистой и дыхательной систем [13].

Вегетативное обеспечение деятельности оценивает вегетативную регуляцию сердечно-сосудистых реакций при переходе из состояния покоя к активному функционированию [14].

Выносливость – это временной промежуток, необходимый для достижения анаэробного порога, и продолжительность эффективного функционирования после него до окончания пробы [15].

Восстановление – промежуток времени от окончания выполнения пробы до полного восстанов-

ления гемодинамических показателей пациента [15].

Адаптация к физической нагрузке – совокупность показателей толерантности к физической нагрузке, выносливости и восстановления пациента [15].

Вегетативное обеспечение деятельности является первой составляющей низкой работоспособности ребенка, которая нарушается после проведения процедуры ТГСК. За нарушением вегетативного обеспечения деятельности будут снижаться толерантность, выносливость и адаптация пациента к физическим нагрузкам.

Таким образом, при составлении целей и плана реабилитационных мероприятий в первую очередь необходима работа над вегетативным обеспечением деятельности, поскольку именно оно является перво-степенным и важнейшим звеном адаптации пациента к физической нагрузке.

Ввиду тяжелого общесоматического состояния пациентов в исследуемой группе и наличия у них двигательного дефицита в виде снижения мышечной силы и атаксии для оценки толерантности к физической нагрузке нами применялся тест вегетативного обеспечения деятельности (ортостатическая проба) как интегральный показатель перехода от базового обмена к функциональному.

Остается спорным вопрос о выборе корректного метода оценки снижения толерантности к физической нагрузке после проведения процедуры ТГСК. Однако вне зависимости от метода оценки заметна тенденция к достижению оптимальных показателей у пациентов, с которыми проводились реабилитационные мероприятия перед поступлением в отделение ТГСК [3, 4].

Цель настоящего исследования: провести сравнительную оценку снижения мышечной силы и вегетативного обеспечения деятельности у пациентов детского возраста на разных этапах ТГСК для определения сроков начала двигательной реабилитации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Проведен анализ литературы по запросу: “Physical Therapy, Hemopoietic cell transplantation, Physical Rehabilitation, Children” на ресурсах: PubMed, Elsevier, Clinical Key. Отобрано для анализа 26 исследований, опубликованных в течение последних 10 лет. Из них рандомизированных клинических исследований [1–5, 16] – 6, 1 из которых включало пациентов детского возраста [16].

Проведено проспективное сравнительное нерандомизированное исследование, в котором оценивали

мышечную силу и гемодинамические показатели при выполнении ортостатической пробы у пациентов на разных этапах проведения терапии: до госпитализации в отделение ТГСК (–5-е сутки ТГСК), после проведения трансплантации (+5-е сутки от ТГСК) и при выписке из отделения ТГСК (+30-е сутки от ТГСК).

В исследовании участвовали пациенты, проходившие лечение в 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России ($n = 27$) в возрасте 6–14 лет (медиана возраста 11 лет). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1
Patients profile included in research

Диагноз Diagnosis	Число пациентов, n Number of patient, n	Возраст пациентов (медиана), годы Age of patients (median), years
Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	8	6–14 (12)
Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) Acute myeloblastic leukemia (AML)	8	8–13 (11)
Сверхтяжелая апластическая анемия (АА) Sever aplastic anemia	2	8–9 (9)
Первичные иммунодефицитные состояния Primary immune deficiency	9	9–11 (10)

До поступления в отделение ТГСК мероприятия по физической реабилитации не проводились. Оценка мышечной силы осуществлялась по шкале Британского совета медицинских исследований в положении лежа. Ортостатическую пробу проводили на основании изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). Прямые оценочные характеристики: нормоинотропная реакция (повышение АД в пределах 20 мм рт. ст. от исходного значения), нормохронотропная реакция (повышение ЧСС в пределах 18–25 уд/мин), гиперинотропная реакция (повышение АД более 20 мм рт. ст. от исходного значения), гиперхронотропная реакция (повышение ЧСС на 25 уд/мин и более), гипоинотропная реакция (АД не изменилось или снизилось от исходного значения), гипохронотропная реакция (ЧСС не изменяется или падает ниже исходного). Двигательная интервенция проводилась с 1-го дня кондиционирования (–5-й день ТГСК) до выписки пациента из отделения ТГСК (+30-е сутки от ТГСК).

Тренировочная программа включала:

1. Процедуру онтогенетически обусловленной вертикализации до положения стоя и обратно.
2. Пятиминутную циклическую тренировку на ручном велоэргометре. Всего 15 мин интер-

Таблица 2

Показатели ортостатической пробы пациентов на кондиционировании (–5-е сутки ТГСК)

Table 2

Patients' hemodynamics at conditioning (–5 days hematopoietic stem cell transplantation (HSCT))

Диагноз Diagnosis	Тип реакции Type of reaction					
	гиперстенический hyperstenic	гипостенический hypostenic	нормостенический normostenic	гиперхронотропный hyper chronotrope	гипохронотропный hypochronotrope	нормохронотропный normochronotrope
ОЛЛ ALL	0	8	0	8	0	0
ОМЛ AML	0	8	0	8	0	0
Другие диагнозы Others diagnosis	0	0	11	0	0	11

Таблица 3

Показатели ортостатической пробы пациентов после ТГСК (+5-е сутки)

Table 3

Patients' hemodynamics at HSCT (+5 days)

Диагноз Diagnosis	Тип реакции Type of reaction					
	гиперстенический hyperstenic	гипостенический hypostenic	нормостенический normostenic	гиперхронотропный hyper chronotrope	гипохронотропный hypochronotrope	нормохронотропный normochronotrope
ОЛЛ ALL	0	8	0	8	0	0
ОМЛ AML	0	8	0	8	0	0
Другие диагнозы Others diagnosis	0	11	0	0	11	0

Таблица 4

Показатели ортостатической пробы пациентов на этапе выписки из отделения (+30-е сутки от ТГСК)

Table 4

Patients' hemodynamics at leaving hospital units (+30 days HCST)

Диагноз Diagnosis	Тип реакции Type of reaction					
	гиперстенический hyperstenic	гипостенический hypostenic	нормостенический normostenic	гиперхронотропный hyper chronotrope	гипохронотропный hypochronotrope	нормохронотропный normochronotrope
ОЛЛ ALL	0	7	1	0	6	2
ОМЛ AML	0	6	2	0	7	1
Другие заболевания Others diagnosis	9	0	2	9	0	2

венционной активности в день, в среднем от 350 МЕ/нед.

Среднее время от постановки диагноза у больных ОЛЛ и ОМЛ до включения в исследование составляло 3 мес, у пациентов с прочими диагнозами, включая иммунодефициты и АА, – 5 нед.

Для определения коэффициента достоверности полученных в ходе исследования данных использовался парный Т-критерий Стьюдента для расчета вероятного отклонения от нулевой гипотезы (p). Для степени свободы, равной исследуемой группе пациентов ($n = 27$), и принятого уровня значимости ($\alpha = 0,01$) для каждого отклонения от нулевой гипотезы p должно быть менее 2,77. Для показателей ЧСС между –5-ми сутками и +30-ми сутками от ТГСК $p = 0,163$. Для показателей АД между –5-ми сутками и +30-ми сутками от ТГСК $p = 0,538$. Данные считаются

достоверными, поскольку меньше допустимого вероятного отклонения от нулевой теории.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

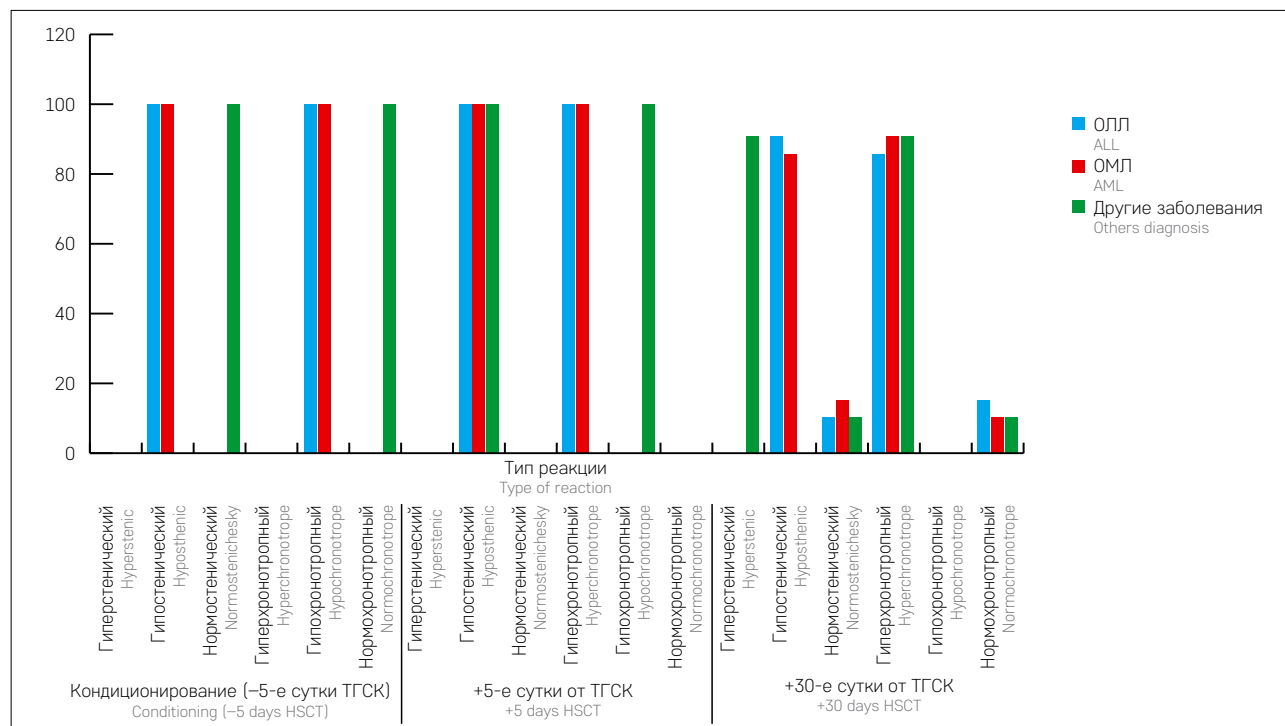
На этапе кондиционирования (–5-е сутки ТГСК) показатели вегетативного обеспечения: в группе пациентов с ОЛЛ ($n = 8$, 100%) – гиперхронотропный и гипостенический типы реакций, в группе пациентов с ОМЛ ($n = 8$, 100%) – гиперхронотропный и гипостенический типы реакций, в группе больных с незлокачественными заболеваниями ($n = 11$, 100%) – нормостенический и нормохронотропный типы реакций ($p < 0,05$) (таблица 2). Средний показатель мышечной силы в группах больных ОЛЛ и ОМЛ – 3–4 балла, в группе пациентов с незлокачественными заболеваниями – 4–5 баллов (рисунок 3).

Рисунок 1

Показатели гемодинамики при выполнении ортостатической пробы у пациентов на разных этапах ТГСК

Figure 1

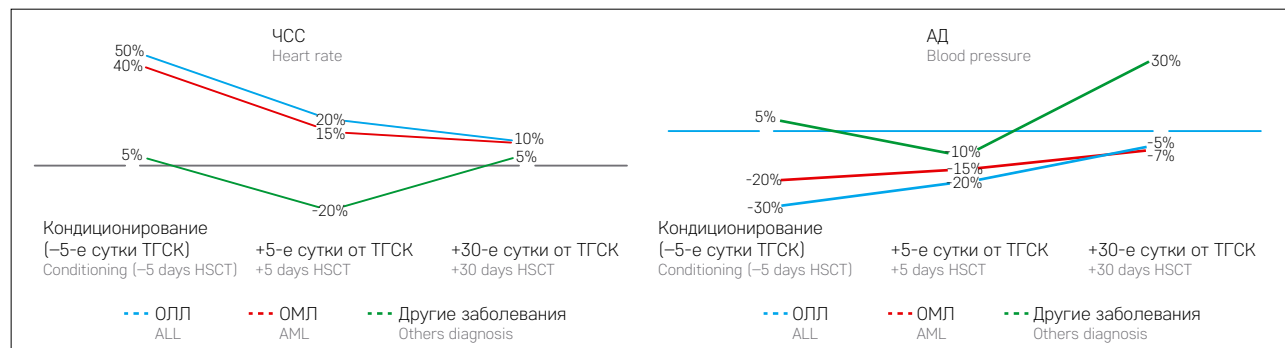
Patient's hemodynamics at different stages of HSCT in ortoclinostatocs test

**Рисунок 2**

Показатели гемодинамики пациентов на разных этапах ТГСК

Figure 2

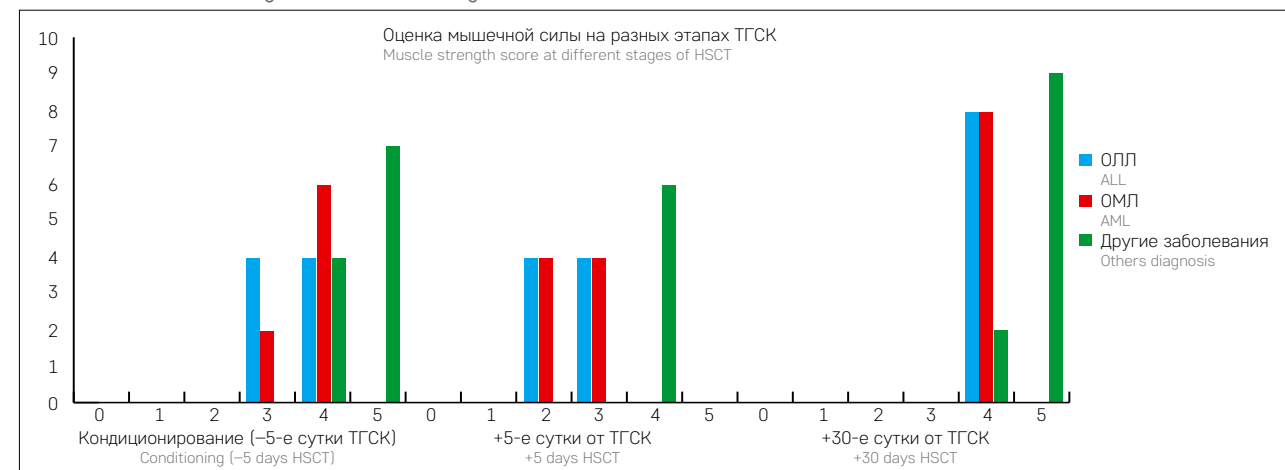
Patients' hemodynamics at different stages of HSCT in ortoclinostatocs test

**Рисунок 3**

Оценка мышечной силы пациентов на разных этапах ТГСК

Figure 3

Patient's muscles strength at different stages of HSCT



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате анализа полученных данных было выявлено:

- на этапе кондиционирования (-5-е сутки ТГСК) отмечается более низкий уровень силовых показателей в среднем на 2 балла ($p < 0,05$) (рисунки 3) и показателей вегетативного обеспечения деятельности (рисунки 1, 2) у пациентов, получивших лечение по поводу ОЛЛ и ОМЛ по сравнению с группой пациентов с незлокачественными заболеваниями;

- на +5-е сутки от ТГСК отмечается нарушение показателей вегетативного обеспечения деятельности и снижение мышечной силы в среднем на 2 балла в обеих группах пациентов (рисунки 1–3).

Сравнительная оценка мышечной силы и вегетативного обеспечения деятельности пациентов исследуемой группы показала, что больных можно объединить в 2 группы:

- 1) пациенты с диагнозами ОЛЛ и ОМЛ ($n = 16$);
- 2) пациенты с иммунодефицитами и АА ($n = 11$).

На +30-е сутки от ТГСК пациенты с ОЛЛ и ОМЛ по итогам проведенных реабилитационных мероприятий улучшили свои показатели в мышечной силе в среднем на 2 балла (рисунки 3). Вегетативное обеспечение деятельности имеет положительную динамику (рисунки 1, 2), однако все еще не является оптимальным, хоть и приближено к нормостеническому и нормохронотропному типам реакций.

Пациенты с другими заболеваниями (иммунодефициты и АА) демонстрировали показатели детренированности (рисунки 1, 2). Показатели мышечной силы в группе других диагнозов также имели положительную динамику и были лучше, чем в группе пациентов с ОЛЛ и ОМЛ (рисунки 3).

В публикациях на тему физической реабилитации больных после ТГСК преобладают исследования, проведенные с участием взрослых [3, 17], о существовании работ или протоколов для пациентов детского возраста на данный момент известно мало. Несмотря на это, в данной когорте пациентов двигательная реабилитация играет важную роль.

Существуют исследования, утверждающие, что физическая терапия улучшает качество жизни и в целом благоприятно сказывается в дальнейшем на состоянии пациентов [1, 3].

В проанализированных нами публикациях удалось выявить наиболее актуальные направления исследований, посвященных методам физической терапии в рамках лечения онкологических заболеваний:

- 1) повышение толерантности к физической нагрузке [18–22];
- 2) повышение общего уровня активности [23];

- 3) коррекция наиболее актуальных двигательных нарушений (в основном объем движений и мышечная сила) [20, 24–26];

- 4) влияние физической терапии на болевой синдром [27, 28];

- 5) улучшение качества жизни [29–32];

- 6) влияние на эмоционально-психологическое состояние, мотивацию и работоспособность [33];

- 7) коррекция лимфатического оттока [34];

- 8) коррекция выделительной функции [34];

- 9) коррекция массы/состава тела [22, 35, 36];

- 10) влияние на течение основного заболевания или сроки лечения [37–39];

- 11) влияние на частоту инфекционных осложнений [40];

- 12) влияние на качество и продолжительность сна [41];

- 13) экономическая эффективность применения активной физической терапии в сравнении с методами стандартного выхаживания [42].

Исследователи кардиоваскулярной группы Федерального университета Жуис-ди-Форы (Бразилия) [1] продемонстрировали, что пациенты с лучшими функциональными способностями после ТГСК имеют наиболее высокий уровень качества жизни.

Уровень функционального состояния пациента после трансплантации напрямую зависит от его состояния до ТГСК. Организация двигательного режима является одной из первостепенных задач, обязательно дополняющих основное лечение пациента [1].

Существуют обоснованные опасения развития кардиотоксических эффектов и пороков сердца у пациентов после ТГСК. В мультидисциплинарном исследовании Университетского госпиталя г. Гент (Бельгия) [16] продемонстрировано развитие дисфункции левых и правых желудочков, оцениваемых по стресс-эхокардиограмме после трансплантации. Результаты эхокардиографии спорны, поскольку средний возраст представленной в исследовании группы пациентов составлял $13,6 \pm 3,4$ года. Таким образом, нельзя исключить, что результаты эхокардиографии могли являться возрастными изменениями, а не осложнением лечения. Антроциклиновая терапия может вызвать прямое кардиотоксическое действие, но в рамках исследования не было выявлено ее влияние на качество жизни пациентов [16]. Это не отменяет важности курации больного кардиологом и динамического контроля его сердечно-сосудистой системы. Данная когорта пациентов, безусловно, требует тщательного кардиологического наблюдения, но стоит отметить, что ранее об осложнениях проводимой терапии в виде развития пороков сердца не было известно, а столь малое число пациентов не может характеризовать всю группу.

В противовес этому выступает канадское исследование, демонстрирующее безопасность проведения

кардиореабилитационных мероприятий у пациентов после аллогенной ТГСК с 6-й по 14-ю неделю [2].

Оценка безопасности проведения реабилитационных мероприятий всегда стоит в основе проводимой терапии. В исследовании D. Rothe и соавт. не встречалось побочных эффектов, осложнений и смертей, связанных с проведением реабилитационных мероприятий [2]. В динамике физическая терапия приводила к улучшению тренируемых показателей пациентов, позволяя превзойти исходный уровень тренированности.

В исследовании A. Ishikawa и соавт. выявлена прямая зависимость показателей мышечной силы и выносливости до ТГСК и потенциала этих показателей после нее [3]. Расширение функциональных возможностей и респираторных показателей во время нагрузки до ТГСК позволило сохранить достаточный резерв после нее.

В 2018 г. китайские исследователи провели метаанализ рандомизированных контролируемых исследований, включающих пациентов, получавших физическую активность в предтрансплантационном периоде [4]. Активизированные пациенты улучшали свои показатели и после ТГСК. Максимально результативными были мероприятия, проводимые перед ТГСК, увеличивающие мышечную силу пациентов, что способствовало увеличению реабилитационного потенциала и скорейшему восстановлению.

Японские исследователи оценили утомляемость, потребление кислорода мышцами и приток крови к скелетным мышцам после аллогенных ТГСК [5]. Оценивалось потребление кислорода мышцами в зависимости от уровня гемоглобина и дезоксигемоглобина при помощи инфракрасной спектроскопии на большеберцовой мышце в момент работы после ТГСК. Была выявлена прямая зависимость между утомляемостью и снижением гемоглобина и дезоксигемоглобина.

Представленные нами результаты в целом согласуются с данными проанализированных публикаций. Некоторые выводы, сделанные исследователями, могут быть оспорены, но все имеющиеся у нас данные подтверждают прямую зависимость между физическим состоянием пациента до и после ТГСК.

Данные нашего исследования свидетельствуют, что в группе пациентов с ОЛЛ и ОМЛ еще до проведения подготовки к ТГСК было заметное нарушение вегетативного обеспечения деятельности и снижение силовых показателей в сравнении с другими группами больных, готовящихся к проведению ТГСК. Причиной этому, по нашему мнению, является длительное высокотоксичное лечение пациентов на предыдущих этапах лечения. Впоследствии во время кондиционирования пациенты обеих групп еще сильнее снизили толерантность к физической нагрузке.

На фоне двигательных интервенций в процессе процедуры ТГСК на момент выписки пациенты в группе ОЛЛ и ОМЛ все еще демонстрируют гипостенический и гиперхронотропный типы реакций на физическую нагрузку, но можно отметить динамическое улучшение показателей при сравнении с показателями тестирования до трансплантации.

Пациенты в группе других заболеваний, прошедшие ТГСК, демонстрируют гиперстенический и гиперхронотропный типы реакций, более характерные для здоровых детренированных детей.

На *рисунке 2* можно заметить снижение тенденции нарастания ЧСС у пациентов с ОЛЛ и ОМЛ, однако это является следствием изначально высокой ЧСС пациентов в состоянии покоя.

При оценке динамики мышечной силы у пациентов можно заметить, что больные ОЛЛ и ОМЛ на момент поступления в отделение ТГСК имели более низкие значения данного показателя по сравнению с группой пациентов с другими диагнозами. Мышечная сила в обеих группах пациентов в равной степени снизилась относительно уровня до проведения трансплантации (*рисунок 3*). На момент выписки из отделения больные с другими диагнозами, имевшие больший уровень мышечной силы и, соответственно, больший реабилитационный потенциал, быстрее восстановились по сравнению с группой пациентов с ОЛЛ и ОМЛ.

ВЫВОДЫ

Полученные данные свидетельствуют о ключевом значении физического состояния ребенка на этапе принятия решения о ТГСК. Чем выше показатели мышечной силы и вегетативного обеспечения деятельности у пациента до начала кондиционирования, тем меньше уровень потерь после ТГСК.

Реабилитация больных до и после ТГСК в детском возрасте мало изучена, и по-прежнему остается большим вопросом, как корректно изучать толерантность к физической нагрузке у этих пациентов. Безусловно, требуется дальнейшее изучение эффектов физической терапии в рамках реабилитации пациентов на разных этапах ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Zhukov M.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3259-8935>

Mitrakov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3868-0510>

Korochkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4321-1994>

Laisheva O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8084-1277>

Литература

- DeAlmeida L.B., Mira P.A.C., Fioritto A.P., Malaguti C., Neto A.E.H., Trevizan P.F., et al. Functional capacity change impacts the quality of life of hospitalized patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Phys Med Rehabil* 2019; 98 (6): 450–5. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001125
- Rothe D., Cox-Kennett N., Buijs D.M., Venner C.P., Paterson I., Gyenes G.T., et al. Cardiac Rehabilitation in Patients With Lymphoma Undergoing Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Cardio-oncology Pilot Project. *Can J Cardiol* 2018; 34 (10 Suppl 2): S263–9. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.07.001
- Ishikawa A., Otaka Y., Kamisako M., Suzuki T., Miyata C., Tsuji T., et al. Factors affecting lower limb muscle strength and cardiopulmonary fitness after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2019; 27 (5): 1793–800.
- Liang Y., Zhou M., Wang F., Wu Z. Exercise for physical fitness, fatigue and quality of life of patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48 (12): 1046–57.
- Morishita S., Wakasugi T., Kaida K., Itani Y., Ikegame K., Ogawa H., Domen K. Fatigue, Muscle Oxygen Consumption and Blood Flow to the Skeletal Muscle After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1072: 293–8.
- Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. *Rep Civ Aeromed Res Inst US*. 1963; (53): 1–8.
- De Bock V., Mets T., Romagnoli M., Derde M.P. Captopril treatment of chronic heart failure in the very old. *J Gerontol* 1994; 49 (3): M148–52.
- O'Keeffe S.T., Lye M., Donnellan C., Carmichael D.N. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. *Heart* 1998; 80 (4): 377–82.
- Hajiro T., Nishimura K., Tsukino M., Ikeda A., Koyama H., Izumi T. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (4): 1185–9.
- Paridon S.M., Alpert B.S., Boas S.R., Cabrera M.E., Calderara L.L., Daniels S.R., et al. Clinical Stress Testing in the Pediatric Age Group A Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 2006; 113 (15): 1905–20.
- Seretny M., Currie G.L., Sena E.S., Ramnarine S., Grant R., MacLeod M.R., et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy induced peripheral neuropathy: a systematic review and metaanalysis. *Pain* 2014; 155 (12): 2461–70.
- Krupp L.B., LaRocca N.G., Muir-Nash J., Steinberg A.D. The Fatigue Severity Scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121–3.
- Бар-Ор О., Роуланд Т. Здоровье детей и двигательная активность: от физиологических основ до практического применения. Пер. с англ. Андреева И. К.: Олимп; 2009. 528 с.
- Вейн А.М. (ред.). Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика. В64. М.: Медицинское информационное агентство; 2000: 170.
- Практическое руководство по детским болезням. Под общ. ред. проф. Коколиной В.Ф., проф. Румянцев А.Г. Т. X. Восстановительное лечение в педиатрии. Под ред. Поляева Б.А., Лайшевой О.А. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2008: 112–4.
- Vandekerckhove K., De Waele K., Minne A., Coomans I., De Groote K., Panzer J., et al. Evaluation of cardiopulmonary exercise testing, heart function, and quality of life in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (1): e27499.
- Barçı G., Boşnak Güçlü M., Türköz Sucak A.G. Differences in pulmonary and extra-pulmonary characteristics in severely versus non-severely fatigued recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cross-sectional, comparative study. *Hematology* 2019; 24 (1): 112–22
- Moyer-Mileur L.J., Ransdell L., Bruggers C.S. Fitness of children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia during maintenance therapy: response to a home-based exercise and nutrition program. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 259–66.
- Hinds P.S., Hockenberry M., Rai S.N., Zhang L., Razzouk B.I., Cremer L., et al. Clinical field testing of an enhanced-activity intervention in hospitalized children with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 686–97.
- Marchese V.G., Chiarello L.A., Lange B.J. Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 127–33.
- Piscione P.J., Bouffett E., Timmons B., Courneya K.S., Tetzlaff D., Schneiderman J.E., et al. Exercise training improves physical function and fitness in long-term paediatric brain tumor survivors treated with cranial irradiation. *Eur J Cancer* 2017; 80: 63–72
- Moyer-Mileur L.J., Ransdell L., Bruggers C.S. Fitness of Children With Standard-risk Acute Lymphoblastic Leukemia During Maintenance Therapy Response to a Home-based Exercise and Nutrition Program. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 259–66.
- Winter C.C., Müller C., Hards J., Gosheger G., Boos J., Rosenbaum D. The effect of individualized exercise interventions during treatment in pediatric patients with a malignant bone tumor. *Support Care Cancer* 2013; 21 (6): 1629–36. DOI: 10.1007/s00520-012-1707-1
- Hartman A., te Winkel M.L., van Beek R.D., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Kemper H.C., Hop W.C., et al. A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 64–71.
- Marchese V.G., Chiarello L.A., Lange B.J. Effects of physical therapy intervention for children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42 (2): 127–33. DOI: 10.1002/pbc.10481
- Fiuza-Luces C., Padilla J.R., Soares-Miranda L., Santana-Sosa E., Quirga J.V., Santos-Lozano A., et al. Exercise Intervention in Pediatric Patients with Solid Tumors: The Physical Activity in Pediatric Cancer Trial. *Med Sci Sports Exerc* 2017; 49 (2): 223–30.
- Batalha LM, Mota AA. Massage in children with cancer: effectiveness of a protocol. *J Pediatr (Rio J)* 2013; 89 (6): 595–600. DOI: 10.1016/j.jped.2013.03.022
- Casanova-García C., Lerma Lara S., Pérez Ruiz M., Ruano Domínguez D., Santana Sosa E. Non-pharmacological treatment for neuropathic pain in children with cancer. *Medical Hypotheses* 2015; 85 (6): 791–7.
- Speyer E., Herbinet A., Vuillemin A., Briançon S., Chastagner P. Effect of

- adapted physical activity sessions in the hospital on health-related quality of life for children with cancer: a crossover randomized trial. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55 (6): 1160–6.
30. Tanir M.K., Kuguoglu S. Impact of exercise on lower activity levels in children with acute lymphoblastic leukemia: a randomized controlled trial from Turkey. *Rehabil Nurs* 2013; 38 (1): 48–59.
 31. Post-White J., Fitzgerald M., Savik K., Hooke M.C., Hannahan A.B., Sencer S.F. Massage therapy for children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 2009; 26 (1): 16–28.
 32. Diorio C., Schechter T., Lee M., O'Sullivan C., Hesser T., Tomlinson D., et al. A pilot study to evaluate the feasibility of individualized yoga for inpatient children receiving intensive chemotherapy. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15: 2. DOI: 10.1186/s12906-015-0529-3
 33. Barlow J.H., Powell L.A., Gilchrist M., Fotiadou M. The effectiveness of the Training and Support Program for parents of children with disabilities: A randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2007; 64 (1): 55–62. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2007.06.006
 34. Alappattu M.J., Coronado R.A., Lee D., Bour B., George S.Z. Clinical characteristics of patients with cancer referred for outpatient physical therapy. *Phys Ther* 2015; 95 (4): 526–38. DOI: 10.2522/ptj.20140106
 35. Huang J.S., Dillon L., Terrones L., Schubert L., Roberts W., Finklestein J., et al. Fit4Life: a weight loss intervention for children who have survived childhood leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (5): 894–900. DOI: 10.1002/pbc.24937
 36. Hartman A., te Winkel M.L., van Beek R.D., de Muinck Keizer-Schrama S.M.P.F., Kemper H.C.G., Hop W.C.J., et al. A randomized trial investigating an exercise program to prevent reduction of bone mineral density and impairment of motor performance during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53 (1): 64–71. DOI: 10.1002/pbc.21942
 37. Chamorro-Viña C., Ruiz J.R., Santana-Sosa E., González Vicent M., Madero L., Pérez M., et al. Exercise during hematopoietic stem cell transplant hospitalization in children. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42 (6): 1045–53.
 38. Ruiz J.R., Fleck S.J., Vingren J.L., Ramírez M., Madero L., Fragala M.S., et al. Preliminary findings of a 4-month intrahospital exercise training intervention on IGFs and IGFbps in children with leukemia. *J Strength Cond Res* 2010; 24 (5): 1292–7. DOI: 10.1519/JSC.0b013e3181b22ac5
 39. Bogg T.F.T., Broderick C., Shaw P., Cohn R., Naumann F.L. Feasibility of an inpatient exercise intervention for children undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Transplant* 2015; 19: 925–31.
 40. Kuehl R., Schmidt M.E., Dreger P., Steindorf K., Bohus M., Wiskemann J. Determinants of exercise adherence and contamination in a randomized controlled trial in cancer patients during and after allogeneic HCT. *Support Care Cancer* 2016; 24 (10): 4327–37. DOI: 10.1007/s00520-016-3271-6
 41. Hinds P.S., Hockenberry M., Rai S.N., Zhang L., Razzouk B.I., Cremer L., et al. Clinical field testing of an enhanced-activity intervention in hospitalized children with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33 (6): 686–97. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2006.09.025
 42. Braam K.I., van Dijk E.M., Veening M.A., Bierings M.B., Merks J.H.M., Grootenhuis M.A., et al. Design of the Quality of Life in Motion (QLIM) study: a randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of a combined physical exercise and psychosocial training program to improve physical fitness in children with cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 624. DOI: 10.1186/1471-2407-10-624

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 12.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-112-120

Использование ингибиторов контрольных точек у детей с неходжкинскими лимфомами

А.В. Козлов, И.В. Казанцев, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, А.Г. Геворгян, К.В. Лепик,
Д.А. Звягинцева, М.С. Голенкова, А.Н. Швецов, О.Г. Смыкова, В.В. Байков,
Ю.А. Пунанов, Е.В. Морозова, Н.Б. Михайлова, Л.С. Зубаровская, **Б.В. Афанасьев**

*Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии
им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург*

Контактная информация:
Козлов Андрей Вадимович,
канд. мед. наук, старший научный
сотрудник НИИ ДОГиТ
им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры
гематологии, трансфузиологии и
трансплантологии ФГБОУ ВО СПбГМУ
им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.
Адрес: 197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6–8
E-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru

Большая часть детей с НХЛ может быть излечена с помощью терапии 1-й линии, однако у 10–25% пациентов отмечается рефрактерное или рецидивирующее течение (Р-Р). В этом случае прогноз становится неблагоприятным вне зависимости от дальнейшего современного лечения. В этой небольшой, но важной группе пациентов требуются новые подходы, в первую очередь, основанные на принципах таргетной терапии и иммунотерапии. Известно, что при неходжкинских лимфомах (НХЛ) часто наблюдается экспрессия PD-L1, а значит, применение ингибиторов контрольных точек (ИКТ) является теоретически обоснованным. Цель: провести анализ опыта использования ИКТ – ниволумаба и пембролизумаба у детей с Р-Р НХЛ. Исследование поддержано независимым этическим комитетом СПбГМУ им. И.П. Павлова. В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ИКТ использовались у 8 детей с Р-Р НХЛ. Медиана возраста составила 12 (2–17) лет. Распределение по диагнозам было следующим: первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ, $n = 3$), периферическая Т-клеточная лимфома (ПТКЛ, $n = 2$), диффузная В-крупноклеточная лимфома ($n = 1$), лимфобластная лимфома ($n = 2$). Медиана предшествующих линий терапии составила 3 (1–5), при этом у всех пациентов до этого использовалась, как минимум, 1 стандартная линия терапии. НХЛ протекали рефрактерно в 5 случаях, множественные рецидивы (≥ 3) отмечались у 3 человек. Все пациенты на момент назначения терапии находились в прогрессировании основного заболевания. Ниволумаб использовался в дозе 1 мг/кг ($n = 4$) или 3 мг/кг ($n = 3$) каждые 2 нед, пембролизумаб – в дозе 2 мг/кг 1 раз в 3 нед ($n = 1$). Медиана введений ИКТ составила 5,5 (2–12). У 5 человек ИКТ использовались в монотерапии, у 3 – в комбинации с цитостатиками: FLAG, гемцитабин и интратекальные триплеты ($n = 1$), брентуксимаб ведотин ($n = 1$) и бендамустин ($n = 1$). Эффективность лечения оценивалась на основании критериев LYRIC. При достижении ремиссии использовалась консолидация с помощью трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и/или лучевой терапии. При применении ИКТ ответ на терапию отмечался у 4 из 8 пациентов (полный ответ – у 2). Причем чувствительность к лечению была зарегистрирована только у пациентов с ПМВККЛ и ПТКЛ. При медиане наблюдения 368 (36–879) дней живы 5 человек, 3 остаются в длительной ремиссии. За время исследования зафиксировано только 1 клинически значимое осложнение (цитопения), которое разрешилось после назначения глюкокортикостероидов. В заключение стоит отметить, что в работе представлены одни из первых наблюдений по успешному использованию ИКТ у детей с Р-Р НХЛ. Чувствительными к проводимому лечению оказались ПМВККЛ и ПТКЛ. Данная терапия позволяет добиваться ремиссии и, возможно, излечения у детей, которые были кандидатами для проведения паллиативной терапии в соответствии со стандартными подходами.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек, ниволумаб, пембролизумаб, неходжкинские лимфомы, дети

Козлов А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 112–120.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-112-120

The use of checkpoint inhibitors in children with non-Hodgkin lymphomas

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 12.05.2020

Accepted 18.05.2020

A.V. Kozlov, I.V. Kazantsev, T.V. Yukhta, P.S. Tolkunova, A.G. Gevorgyan, K.V. Lepik, D.A. Zvyagintseva, M.S. Golenkova, A.N. Shvetsov, O.G. Smykova, V.V. Baykov, Yu.A. Punanov, E.V. Morozova, N.B. Mikhailova, L.S. Zubarovskaya, **B.V. Afanasyev**

R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation, I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg

The majority of children with NHL can be cured with first-line therapy but 10–25% of affected patients develop relapsed or refractory disease (R-R). The prognosis in these cases is unfavorable, no matter what form of modern treatment is adopted. New approaches to the treatment of this small, yet important, group of patients need to be introduced, including, first and foremost, targeted therapy and immunotherapy. As is known, PD-L1 is frequently expressed in non-Hodgkin lymphomas (NHL), which means that the use of checkpoint inhibitors (CPI) is theoretically justified. Objectives: to analyze the results of treatment with checkpoint inhibitors Nivolumab and Pembrolizumab in children with R-R NHL. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University. We used CPIs in 8 children with R-R NHL undergoing treatment at the R.M. Gorbacheva Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation. The median age was 12 (2–17) years. The distribution of the patients by diagnosis was as follows: primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL, $n = 3$), peripheral T-cell lymphoma (PTCL, $n = 2$), diffuse large B-cell lymphoma ($n = 1$), lymphoblastic lymphoma ($n = 2$). The median number of prior lines of therapy was 3 (1–5), and all patients had received at least 1 line of standard treatment. Refractory NHL was observed in 5 cases, and 3 patients had had multiple relapses (≥ 3). All patients had progression of their primary disease at the time of prescription of the CPI therapy. Nivolumab was administered at a dose of either 1 mg/kg ($n = 4$) or 3 mg/kg ($n = 3$) every 2 weeks, Pembrolizumab – at a dose of 2 mg/kg once every 3 weeks ($n = 1$). The median number of CPI doses received by the patients was 5.5 (2–12). In 5 patients, CPIs were administered as monotherapy, in 3 – in combination with cytostatic agents: FLAG, Gemcitabine and intrathecal triples ($n = 1$), Brentuximab vedotin ($n = 1$) and Bendamustine ($n = 1$). The efficacy of the treatment was evaluated in accordance with the LYRIC criteria. Once remission was achieved, we used hematopoietic stem cell transplantation and/or radiotherapy for consolidation. Response to the CPI therapy was observed in 4 out of 8 patients (complete response – in 2 patients). Interestingly, only patients with PMBCL and PTCL responded to the treatment. At the median follow-up of 368 (36–879) days, 5 patients were alive, with three of them remaining in long-term remission. During the follow-up period, there was only 1 clinically significant complication (cytopenia) that resolved after treatment with glucocorticosteroids. Finally, we would like to point out that this paper is one of the first reports on the successful use of CPIs in children with R-R NHL. PMBCL and PTCL turned out to be responsive to the treatment. This therapy can be used to achieve remission or possibly even cure in children whose only option would be palliative care if they were treated with standard approaches.

Key words: checkpoint inhibitors, Nivolumab, Pembrolizumab, non-Hodgkin lymphomas, children

Kozlov A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 112–120.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-112-120

Correspondence:

Andrey V. Kozlov, Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Associate at R.M. Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair at I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia, 197022, Saint Petersburg, Lva Tolstogo st., 6–8 E-mail: kozlovandrew1983@yandex.ru

Лимфомы входят в число самых частых онкологических заболеваний у детей. В клинической практике обычно встречаются следующие гистологические варианты неходжкинских лимфом (НХЛ): лимфобластная лимфома (ЛБЛ) – 20–25%, анапластическая крупноклеточная лимфома (АККЛ) – 10–12%, диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ) – 10–15% и лимфома Беркитта (ЛБ) – 50–60% [1]. У детей возможны и другие морфологические подвиды, которые диагностируются крайне редко. Так, например, периферическая Т-клеточная лимфома (ПТКЛ) у детей отмечается в 1,6% случаев [2].

Большая часть пациентов может быть излечена с помощью терапии 1-й линии, но у 10–25% детей отмечается рефрактерное или рецидивирующее течение (Р-Р) НХЛ. В этом случае прогноз становится неблагоприятным вне зависимости от дальнейшего современного лечения. Редкая частота Р-Р НХЛ у детей характерна для развитых стран, в то время как в государствах с низким и средним уровнем доходов этот показатель выше. И именно в них диагностируется подавляющее большинство таких пациентов, что говорит о большей актуальности проблемы в общемировом масштабе, чем это кажется на первый взгляд [3].

Интенсивные схемы терапии 1-й линии затрудняют лечение рецидивов из-за развития химиорезистентности при НХЛ [4]. Такая же зависимость от интенсивности наблюдается и при лимфоме Ходжкина (рецидивы после АВВД лучше поддаются терапии, чем после ВЕАСОПР) [5]. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), являясь общепризнанным инструментом для консолидации ремиссии у пациентов с Р-Р НХЛ, тем не менее не способна кардинально улучшить прогноз пациентов с В-зрелоклеточными и лимфобластными НХЛ [6]. В этой небольшой, но важной группе пациентов требуются новые подходы, в первую очередь, основанные на принципах таргетной терапии и иммунотерапии.

Анти-CD20-моноклональное антитело (ритуксимаб) используется с 90-х годов XX века, поэтому можно говорить о более чем 20-летней истории таргетной терапии при НХЛ. Перспективность этого направления у детей была убедительно продемонстрирована в исследовании по лечению В-зрелоклеточных лимфом. Коллективу авторов во главе с профессором Е.В. Самочатовой, сохранив эффективность, удалось снизить токсичность программной полихимиотерапии (ПХТ) за счет добавления ритуксимаба [7]. Использование препарата во 2-й линии у ранее не получавших его детей сопровождается улучшением прогноза [8]. Другой пример – это

успешное использование кризотиниба (ингибитора киназы анапластической лимфомы), позволяющее добиться полного ответа у большей части детей с Р-Р АККЛ [9, 10]. Ингибиторы контрольных точек (ИКТ) показали свою эффективность в лечении классической лимфомы Ходжкина у детей [11, 12]. В настоящее время опубликованы первые данные по использованию ИКТ при НХЛ в педиатрической практике [13]. Известно, что при НХЛ часто наблюдается экспрессия PD-L1, а значит, применение ИКТ является теоретически обоснованным [14].

Ген *PD-1* был открыт в 1992 г. во время исследования апоптоза и назван в честь процесса программируемой клеточной гибели [15]. После этого потребовалось еще около 20 лет, чтобы раскрыть истинную функцию данного белка, которая заключается в ингибировании иммунной системы [16]. Ниволумаб и пембролизумаб являются антителами, блокирующими PD-1, т. е. они принципиально схожи по механизму действия.

Цель данной работы: провести анализ опыта использования ИКТ – ниволумаба и пембролизумаба у детей с Р-Р НХЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ИКТ использовались у 8 детей с Р-Р НХЛ, при этом у пациента с экстранодальной NK/T-клеточной лимфомой, назальный тип (ЭНКТЛ) было проведено 2 отдельных полноценных курса терапии, включавших ниволумаб. Исследование поддержано независимым этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (протокол №225). Работа проводилась в течение 3 лет (03.2017–03.2020). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Медиана возраста составила 12 (2–17) лет. Распределение по диагнозам было следующим: ПМВКЛ ($n = 3$), ПТКЛ ($n = 2$), ДВКЛ ($n = 1$), ЛБЛ ($n = 2$). В соответствии с Международной педиатрической классификацией НХЛ, в дебюте заболевания были диагностированы II ($n = 2$), III ($n = 3$) и IV ($n = 3$) стадии, перед назначением ИКТ у всех пациентов были продвинутые стадии [17]. Большая опухолевая масса на момент иммунотерапии (“bulky”) зарегистрирована у 5 человек, экстранодальные поражения – у 3 (пациент №2 – центральная нервная система (ЦНС) и яичко, пациент №5 – легкие, пациент №7 – кожа и костный мозг). Основная часть пациентов были мужского пола ($n = 7$). Медиана предшествующих линий терапии составила 3 (1–5), при этом у всех пациентов до этого использовалась, как минимум, 1 стандартная линия терапии. В анамнезе лучевая терапия (ЛТ) была у 2 человек, аутологичная ТГСК (ауто-ТГСК) проводилась также 2 пациентам.

НХЛ протекали рефрактерно в 5 случаях, множественные рецидивы (≥ 3) отмечались у 3 человек.

Все пациенты на момент назначения терапии находились в прогрессировании основного заболевания. Ниволумаб использовался в дозе 1 мг/кг ($n = 4$) или 3 мг/кг ($n = 3$) каждые 2 нед, пембролизумаб в дозе 2 мг/кг 1 раз в 3 нед ($n = 1$). Медиана введений ИКТ составила 5,5 (2–12). У 5 человек ИКТ использовались в монотерапии, у 3 – в комбинации с цитостатиками: FLAG, гемцитабин и интратекальные триплеты ($n = 1$), брентуксимаб ведотин ($n = 1$) и бендамустин ($n = 1$). Эффективность лечения оценивалась на основании критериев LYRIC, специально разработанных для оценки ответа на иммунотерапию [18]. Их принципиальным отличием является наличие категории неопределенного ответа, под которым подразумевается возможность псевдопрогрессирования. Это позволяет продолжить лечение до достижения лучшего ответа даже в том случае, если по стандартным критериям пациенту следовало бы прекратить терапию. Проведение повторных визуализационных методов исследования или биопсии дает возможность со временем определиться с истинным ответом. В случае поражения ЦНС и костного мозга для оценки эффективности проводились цитологические исследования ликвора и костного мозга.

При достижении ремиссии использовалась консолидация с помощью ТГСК и/или ЛТ. Всего выполнены 3 ауто-ТГСК (режим кондиционирования BeEAM) и 2 аллогенные ТГСК (алло-ТГСК). При алло-ТГСК в качестве режима кондиционирования использовались флударабин + треосульфат (пациент №2, гаплогенетическая ТГСК (гапло-ТГСК)) и флударабин + бендамустин (пациент №3, неродственная алло-ТГСК), профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводилась с помощью посттрансплантационного циклофосфана и ингибиторов кальциневрина. ЛТ была назначена пациенту №5 в суммарной очаговой дозе 20 Гр на область средостения.

Для оценки вероятности ответа у пациентов №5 и №6 исследовался уровень экспрессии PD-L1 ($< 1\%$) в опухоли. Экспрессия PD-L1 измерялась с помощью иммуногистохимического исследования на парафиновых срезах.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы EZR (Easy R). Для расчета выживаемости использовался метод Каплана–Майера. Расчет кумулятивной частоты рецидива/прогрессирования основного заболевания проводился с учетом влияния конкурирующих рисков.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При применении ИКТ ответ на терапию отмечался у 4 из 8 пациентов: ПО – у 2 и ЧО – у 2 (таблица 2).

Далее приведены более подробные описания пациентов.

У пациента №2 отмечалось рефрактерное течение ЭНТКЛ. Первая линия терапии оказалась неэффективной. В качестве попытки индукции ремиссии была выбрана схема FLAG в комбинации с ниволумабом, что привело к достижению 1-й полной ремиссии. В дальнейшем проводилась поддерживающая комбинированная терапия (ниволумаб 3 мг/кг в 1-й и 15-й дни + гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й, 8-й и 15-й дни 21-дневного цикла + интратекальные триплеты) и последующая консолидация ремиссии с использованием ауто-ТГСК. Несмотря на это, был диагностирован ранний рецидив заболевания с поражением ЦНС (парез лицевого нерва справа и появление опухолевых клеток в ликворе по данным цитологического и иммунофенотипического исследований). Тем не менее удалось достичь 2-й полной ремиссии после возобновления ниволумаба и интратекальных триплетов, после чего была проведена гапло-ТГСК. В настоящий момент пациент жив, ремиссия заболевания сохраняется около 2 лет.

Пациент №3 с ПМВККЛ не ответил на 1-ю линию терапии. После 2 блоков R-ICE была получена полная метаболическая ремиссия по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, и проведена ауто-ТГСК, после 2-й линии последовал ранний рецидив. Третья линия терапии брентуксимабом ведотином дала только кратковременный эффект в виде ЧО. На фоне монотерапии ниволумабом 3 мг/кг/сут удалось получить ПО и провести неродственную алло-ТГСК. Однако пациент умер из-за инфекционных осложнений в раннем периоде после трансплантации.

Пациенты №4 и №5 с ПМВККЛ имели схожее рефрактерное течение заболевания с поражением средостения, у обоих не наблюдалось ответа как на 1-ю, так и на 2-ю линию терапии. У этих детей назначение иммунотерапии привело к достижению ЧО. Последующее проведение ауто-ТГСК в качестве консолидации ремиссии (оба пациента) и ЛТ (пациент №5) позволило добиться достижения ПО. Оба пациента живы и в ремиссии в течение длительного периода наблюдения (таблица 1). На рисунках 1 и 2 представлены результаты компьютерной томографии пациента №5 до и после лечения на основе ИКТ.

Среди не ответивших на ИКТ 2 пациента умерли из-за прогрессии (пациенты №1 и №6). Один ребенок (ПТКЛ неуточненная) находится на этапе паллиативной терапии. Пациенту с В-ЛБЛ была проведена повторная гапло-ТГСК на фоне активного заболевания, что привело к достижению ремиссии, сохраняющейся на момент написания статьи в течение полугода.

Детей с неопределенным ответом не было. При медиане наблюдения 368 (36–879) дней живы

5 человек, 3 остаются в ремиссии. Долгосрочные общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП) при расчете по методу Каплана–Майера составили 64% и 30% соответственно (рисунки 3 и 4). Кумулятивная частота развития рецидива/прогрессирования в течение года оказалась 56%. За время наблюдения было зарегистрировано только 1 клинически значимое осложнение (цитопения), развившееся у пациента №4 на фоне монотерапии ниволумабом. Осложнение разрешилось после назначения глюкокортикостероидов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нарушение тайминга, необоснованное снижение доз ПХТ и неоправданно большой объем хирургического вмешательства вместо проведения диагностической биопсии при НХЛ ухудшают прогноз пациентов, в том числе за счет развития большего числа Р-Р форм [19]. Ко всем известным к настоящему времени способам терапии НХЛ (ПХТ, таргетная терапия, иммунотерапия, ТГСК) может развиваться резистентность. Можно говорить об определенной закономерности и неизбежности этого феномена при использовании любых подходов к лечению и в будущем. Механизмы развития резистентности очень разнообразны. К ним относят клональную эволюцию опухоли, наличие резистентных стволовых клеток лимфомы, различные внутриклеточные и внеклеточные механизмы (например, экспрессия PD-L1, что позволяет уходить от иммунного надзора) и др. [20]. Результатом активного поиска ученых в направлении таргетной терапии явилось появление целого ряда перспективных препаратов, таких как ибрутиниб (ингибитор тирозинкиназы Брутона), инотумумаб озогамидин (конъюгат антитело-лекарственное средство с CD22-направленным действием), блинатумумаб (биспецифический активатор Т-клеток) и венетоклакс (ингибитор антиапоптозного белка BCL-2). Также разработка CAR-T-клеточной терапии, в основе которой лежит конструирование лимфоцитов, специфичных к опухолевым антигенам конкретного пациента [3, 21]. Все перечисленные методы индивидуализированной терапии обладают потенциалом изменить прогноз при Р-Р НХЛ в будущем.

В отличие от терапии 1-й линии, общепризнанных стандартов по проведению дальнейшего лечения Р-Р НХЛ у детей не существует, в первую очередь, из-за низкой эффективности предлагаемых методов. Публикаций на эту тему немного. В основном имеются небольшие исследования, главные из которых приведены в таблице 3. Появление таргетных препаратов позволило улучшить прогноз при Р-Р АККЛ у детей, тем не менее при других вариантах Р-Р НХЛ даже

Таблица 1
Характеристика пациентов

Table 1
Characteristics of patients

№ пациента Patient number	Гистология Histology	Возраст, годы Age, years	Стадия заболевания Disease stage	Предыдущая терапия Previous therapy	ИКТ CPI	Доза ИКТ, мг/кг Dose of CPI, mg/kg	Количество курсов Number of courses	Ответ на терапию Response to treatment	ТГСК HSCT	Дни Days	Статус Status
1	Т-ЛБЛ T-LBL	6	II	BFM-NHL 98, FLAG, неларабин, бендамустин, гапло-ТГСК BFM-NHL 98, FLAG, Nelarabine, Bendamustine, haplo- HSCT	Ниволумаб Nivolumab	3	3	НО NR	Нет No	36	Умер, прогрессия Died (progressive disease)
2	ПТКЛ (ЭНКЛ) PTCL (ENKTL)	7	IV	SMILE, FLAG + ниволумаб, гемцитабин + ниволумаб, ауто- ТГСК SMILE, FLAG + Nivolumab, Gemcitabine + Nivolumab, auto-HSCT	Ниволумаб, Триплет Nivolumab, Triplet	3	8	ПО CR	Алло Allo	693	Жив, ремиссия Alive (remission)
3	ПМВККЛ PMBCL	17	II	В-НХЛ-2004М, R-ICE, ауто-ТГСК, брентуксимаб B-NHL 2004M, R-ICE, auto-HSCT, Brentuximab	Ниволумаб Nivolumab	3	12	ПО CR	Алло Allo	257	Умер, ремиссия Died (remission)
4	ПМВККЛ PMBCL	14	IV	В-НХЛ-2004М, R-ICE B-NHL 2004M, R-ICE	Ниволумаб Nivolumab	2	5	ЧО PR	Ауто Auto	879	Жив, ремиссия Alive (remission)
5	ПМВККЛ PMBCL	12	III	В-НХЛ 2010М, DHAP B-NHL 2010M, DHAP	Ниволумаб, адцетрис Nivolumab, Adcetris	1	6	ЧО PR	Ауто Auto	505	Жив, ремиссия Alive (remission)
6	ДВККЛ DLBCL	17	III	В-NHL BFM 2004, R-ICE, ЛТ, ауто-ТГСК B-NHL BFM 2004, R-ICE, RT, auto-HSCT	Ниволумаб, Бендамустин Nivolumab, Bendamustine	1	2	НО NR	Нет No	121	Умер, прогрессия Died (progressive disease)
7	В-ЛБЛ B-LBL	2	III	EURO-LB 2002, FLAG, гапло-ТГСК, BFM-REZ 2002 EURO-LB 2002, FLAG, haplo-HSCT, BFM-REZ 2002	Ниволумаб Nivolumab	1	4	НО NR	Нет No	328	Жив, прогрессия Alive (progressive disease)
8	ПТКЛ (неуточ- ненная) PTCL-NOS (not otherwise specified)	15	III	ALCL1999, флударабин + винбластин + доксорубицин, ICE ALCL1999, Fludarabine + Vinblastine + Doxorubicin, ICE	Пембролизумаб Pembrolizumab	2	2	НО NR	Нет No	63	Жив, прогрессия Alive (progressive disease)

Примечание. Т-ЛБЛ – Т-клеточная ЛБЛ; В-ЛБЛ – В-клеточная ЛБЛ, НО – нет ответа, ЧО – частичный ответ, ПО – полный ответ, триплет – интратекальные триплеты.

Notes. T-LBL – T-cell lymphoblastic lymphoma; PTCL (ENKTL) – peripheral T-cell lymphoma (extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type); PMBCL – primary mediastinal large B-cell lymphoma; DLBCL – diffuse large B-cell lymphoma; B-LBL – B-cell lymphoblastic lymphoma; PTCL-NOS – peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified; RT – radiation therapy; CPI – checkpoint inhibitors; NR – no response; PR – partial response; CR – complete response; triplet – intrathecal triples

применение современной иммунотерапии пока не привело к значимому увеличению выживаемости. Известно, что принципиальным моментом для выполнения ТГСК является наличие полной ремиссии. Поэтому поиск новых методов индукции ремиссии при Р-Р НХЛ позволит также повысить и эффективность трансплантации. Появляются публикации, авторам которых удалось за счет оптимального сочетания таргетной терапии и ТГСК добиться высокой выживаемости при Т-клеточных Р-Р НХЛ у взрослых, что позволяет в настоящее время надеяться на успех в лечении этой группы пациентов [22].

Таблица 2
Ответ пациентов на ИКТ

Table 2
Response to CPI

Параметр Parameter	Все пациенты All patients (n = 8)	Монотерапия Monotherapy (n = 5)	Комбинированная терапия Combination therapy (n = 3)
Общий ответ Overall response	4	2	2
ПО CR	2	1	1
ЧО PR	2	1	1

Рисунок 1
Компьютерная томография органов грудной клетки (пациент №5 до иммунотерапии)

Figure 1
Computed tomography of the thorax (patient number 5 before immunotherapy)



Рисунок 2
Компьютерная томография органов грудной клетки (пациент №5 после комбинированной терапии – ниволумаб + брентуксимаб ведотин)

Figure 2
Computed tomography of the thorax (patient number 5 after combination therapy: Nivolumab + Brentuximab vedotin)



В настоящее время ауто-ТГСК и алло-ТГСК являются общепризнанными стандартами лечения Р-Р НХЛ у достигших ремиссии пациентов. Хотя существует точка зрения, что ТГСК у детей с Р-Р НХЛ может не иметь принципиальных преимуществ перед ПХТ [8]. Действительно, в отличие от взрослых, в педиатрии отсутствуют рандомизированные исследования, которые бы убедительно ответили на этот вопрос. В первую очередь, это связано с небольшим числом пациентов и сложностью проведения такого рода работ. Самая крупная публикация по Р-Р НХЛ и роли ауто-ТГСК и алло-ТГСК включает 395 детей. После проведения ауто-ТГСК и алло-ТГСК ОВ была значительно выше (55%) по сравнению с пациентами без ТГСК (9%). Но важным недостатком являлся

Рисунок 3
ОВ пациентов после ИКТ

Figure 3
Overall survival after CPI therapy

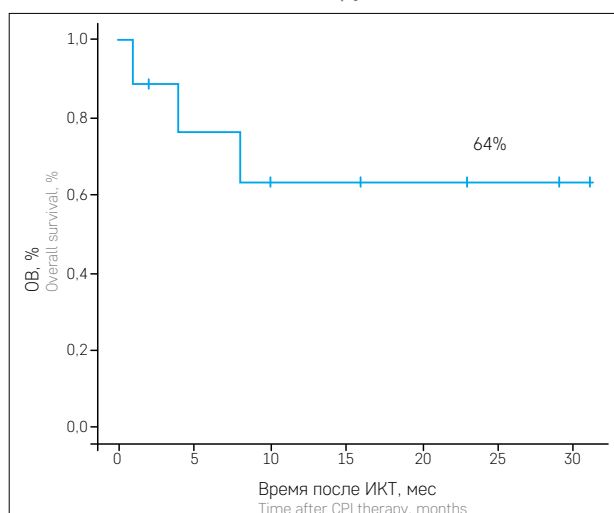


Рисунок 4
ВБП после ИКТ

Figure 4
Progression-free survival after CPI therapy

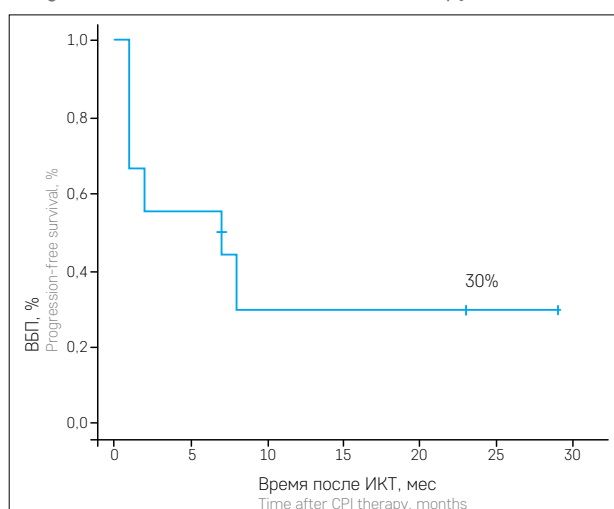
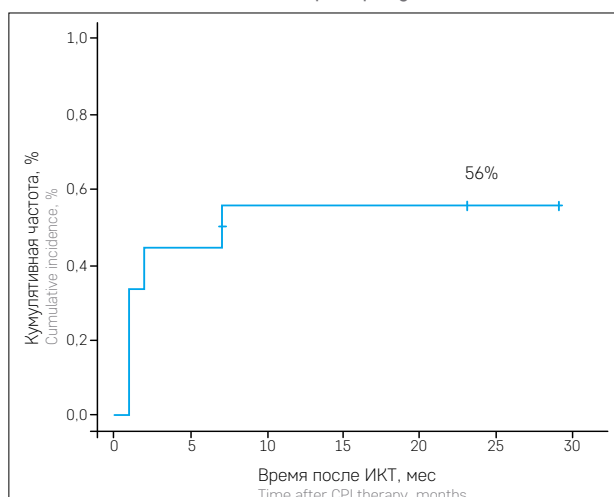


Рисунок 5
Кумулятивная частота развития рецидива/прогрессирования

Figure 5
Cumulative incidence of relapse/progression



дизайн исследования, в котором большая часть пациентов в группе без ТГСК были вне ремиссии либо имели противопоказания для данной процедуры. Таким образом, эти группы не могут быть сравнимы в связи с наличием пациентов с заведомо более благоприятным прогнозом в трансплантированной когорте [22]. Затрудняют анализ литературы разные схемы 1-й и 2-й линий терапии, отличия в использованных режимах кондиционирования и возможные расовые генетические различия [28]. Несмотря на все высказанные выше объективные сомнения, все же будет ошибкой не проводить ауто-ТГСК и алло-ТГСК детям с Р-Р НХЛ при достижении ремиссии, по крайней мере, для этого нужны веские клинические основания

Таблица 3

Результаты лечения детей с Р-Р НХЛ

Table 3

Treatment results in children with relapsed or refractory disease non-Hodgkin lymphomas (NHL)

Автор, год	Гистология НХЛ Histological type of NHL	Число пациентов Number of patients	Долгосрочная ОВ, % Long-term overall survival, %
T.T. Valiev, 2018 [23] T.T. Valiev, 2018 [23]	Все All	27	29
B. Burkhardt, 2018 [22]	Все All	241	9; ТГСК(-)
	Все All	154	55; ТГСК(+)
W. Woessmann, 2011 [24]	АККЛ ALCL	74	57
K. Michaux, 2016 [25]	ЛБЛ LBL	23	8,7
B. Burkhardt, 2009 [26]	ЛБЛ LBL	34	14
T. Osumi, 2016 [8]	В-зрелоклеточные лимфомы Mature B-cell lymphomas	33	48,5
C. Rigaud, 2019 [6]	В-зрелоклеточные лимфомы Mature B-cell lymphomas	33	36,4
M. Cairo, 2018 [27]	В-зрелоклеточные лимфомы Mature B-cell lymphomas	104	22,3

Примечание. ТГСК(-) – без трансплантации костного мозга, ТГСК(+) – с трансплантацией костного мозга.

Notes. LBL – lymphoblastic lymphoma; ALCL – anaplastic large cell lymphoma; HSCT(-) – without bone marrow transplantation; HSCT(+) – with bone marrow transplantation

Таблица 4

Применение ИКТ при НХЛ

Table 4

The use of CPIs in NHL

Автор, год	Препарат	Число пациентов, n	Ответ, % (гистология)	ВБП
K.L. Davis, 2020 [13]	Ниволумаб	10 (дети)	10% (ПМВККЛ)	N/A
B. Georger, 2020 [11]	Пембролизумаб	2 (дети)	0	N/A
A. Armand, 2019 [34]	Пембролизумаб	53 (взрослые)	45% (ПМВККЛ)	38%
P.L. Zinzani, 2017 [33]	Пембролизумаб	17 (взрослые)	41% (ПМВККЛ)	N/A
X. Li, 2018 [35]	Пембролизумаб	7 (взрослые и дети)	57% (ЭНТКЛ)	N/A

Примечание. N/A – неприменимо.

Notes. N/A – not applicable

и врачебная смелость. В настоящее время появились данные, что проведение ауто-ТГСК при Р-Р НХЛ также целесообразно и в качестве 3-й линии терапии [29].

В целом рефрактерное течение заболевания сопровождается худшим прогнозом по сравнению с рецидивирующим [23]. Однако у пациентов с ЛБ ситуация обратная. Рефрактерные пациенты, у которых сохранена чувствительность к ПХТ 1-й линии (достижение ЧО), имеют сопоставимый, или даже лучший прогноз, чем у рецидивировавших пациентов [8]. Гистологический тип опухоли оказывает влияние на прогноз. Так, дети с Р-Р ДВККЛ и АККЛ имеют больше шансов на выздоровление по сравнению с пациентами с ЛБ и ЛБЛ [30–32].

В представленной работе анализируется одно-центровой опыт применения ИКТ у детей с Р-Р НХЛ. Было показано, что пациенты с некоторыми вариантами НХЛ (ПМВККЛ и ЭНКТЛ) могут быть чувствительны к данной терапии (ответ достигнут у 4 детей). Двое пациентов получали ИКТ в комбинированной терапии, что ставит под сомнение большой вклад иммунотерапии в этих случаях. У 2 пациентов (№3 и №4) ответ был получен на монотерапию, что, несомненно, связано с ИКТ. Принципиальная возможность успешного использования ниволумаба у детей с ПМВККЛ была недавно продемонстрирована в крупном многоцентровом исследовании, в котором у 1 из 3 пациентов с ПМВККЛ был получен ответ на ниволумаб [13]. Во взрослой практике другой препарат – пембролизумаб – уже доказал свою эффективность при ПМВККЛ. С 2018 г. препарат рекомендован FDA у детей и взрослых для использования при данной нозологии в случае неэффективности 2 линий терапии и более [33, 34]. Наличие в нашей работе пациента с ЭНКТЛ, дважды ответившего на комбинированную терапию с ниволумабом, согласуется с имеющимися в литературе данными у взрослых [35].

Недостатком представленного исследования является отсутствие обследования всех опухолевых образцов на PD-L1. Обследованы только 2 пациента, не ответившие на терапию, у которых экспрессии PD-L1 не было. В то же время известно, что именно

при ЭНКТЛ и ПМВКЛ часто встречается экспрессия этих молекул в опухоли, что и объясняет чувствительность к ИКТ [14].

Выводы

В заключение стоит отметить, что в работе представлены одни из первых наблюдений по успешному использованию ИКТ у детей с Р-Р НХЛ. Чувствительными к проводимому лечению оказались ПМВКЛ и ПТКЛ (ЭНКТЛ). Данная терапия позволила добиться ремиссии и, возможно, излечения у детей, которые были кандидатами для проведения паллиативной терапии в соответствии со стандартными подходами.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kozlov A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>
Kazantsev I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3818-6213>
Yukhta T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5979-9182>
Tolkunova P.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2296-0358>
Gevorgyan A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>
Lepik K.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4056-050X>
Golenkova M.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8227-8257>
Zvyagintseva D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>
Baykov V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9191-5091>
Punarov Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>
Morozova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9605-485X>
Zubarovskaya L.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
Afanasyev B.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Литература

- Minard-Colin V., Brugières L., Reiter A., Cairo M.S., Gross T.G., Woessmann W., et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 2963–74. DOI:10.1200/JCO.2014.59.5827
- Windsor R., Stiller C., Webb D. Peripheral T-cell lymphoma in childhood: population-based experience in the United Kingdom over 20 years. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (4): 784–7.
- Moleti M.L., Testi A.M., Foà R. Treatment of relapsed/refractory paediatric aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2020. [published online ahead of print, 2020 Mar 6]. DOI:10.1111/bjh.16461
- Woessmann W. How to treat children and adolescents with relapsed non-Hodgkin lymphoma? *Hematol Oncol* 2013; 31 (Suppl 1): 64–8.
- Viviani S., Zinzani P.L., Rambaldi A., Brusamolino E., Levis A., Bonfante V., et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. *N Engl J Med* 2011; 365 (3): 203–12. DOI: 10.1056/NEJMoa1100340
- Rigaud C., Auperin A., Jourdain A., Haouy S., Couec M.L., Aladjidi N., et al. Outcome of relapse in children and adolescents with B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature acute leukemia: A report from the French LMB study. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (9): e27873. DOI: 10.1002/pbc.27873
- Maschan A., Myakova N., Aleinikova O., Abugova Y., Ponomareva N., Belogurova M., et al. Rituximab and reduced-intensity chemotherapy in children and adolescents with mature B-cell lymphoma: interim results for 231 patients enrolled in the second Russian-Belorussian multicentre study B-NHL-2010M. *Br J Haematol* 2019; 186 (3): 477–83. DOI: 10.1111/bjh.15944
- Osumi T., Mori T., Fujita N., Saito A.M., Nakazawa A., Tsurusawa M., et al. Relapsed/refractory Pediatric B-cell non-Hodgkin Lymphoma Treated With Rituximab Combination Therapy: A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (10): 1794–9. DOI: 10.1002/pbc.26105
- Mossé Y.P., Voss S.D., Lim M.S., Rolland D., Minard C.G., Fox E., et al. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2017; 35 (28): 3215–21. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.4830
- Шелихова Л.Н., Фоминых В.В., Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Масчан М.А., Масчан А.А. Применение кризотиниба при рефрактерных формах ALK-позитивных лимфом. *Терапевтический архив* 2017; 89 (7): 51–6.
- Georger B., Kang H.J., Yalon-Oren M., Marshall L.V., Vezina C., Pappo A., et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (1): 121–33.
- Kozlov A.V., Kazantsev I.V., Iukhta T.V., Tolkunova P.S., Gevorgyan A.G., Malorodov A.V., et al. Nivolumab in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Cellular Therapy and Transplantation* 2019; 8 (4): 41–8.
- Davis K.L., Fox E., Merchant M.S., Reid J.M., Kudgus R.A., Liu X., et al. Nivolumab in children and young adults with relapsed or refractory solid tumours or lymphoma (ADVL1412): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (4): 541–50. DOI:10.1016/s1470-2045(20)30023-1
- Лепик К.В. Ингибиторы иммунных контрольных точек в терапии лимфом. *Клиническая онкогематология* 2018; 11 (4): 303–12.
- Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992; 11 (11): 3887–95.
- Honjo T – Nobel Lecture. *NobelPrize.org*. Nobel Media AB 2019. Fri. 19 Jul 2019.
- Rosolen A., Perkins S.L., Pinkerton C.R., Guilleman G.R., Sandlund J.T., Reiter A., et al. Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol* 2015; 33 (18): 2112–8.
- Cheson B.D., Ansell S., Schwartz L., Gordon L.I., Advani R., Jacene H.A. Refinement of the Lugano classification response criteria for lymphoma in the era of immunomodulatory therapy. *Blood* 2016; 128: 2489–96.
- Валиев Т.Т., Попа А.В., Левашов А.С., Беляева Е.С., Куличкина Н.С., Курдюков Б.В. и др. Неходжкинские лимфомы у детей:

- 25 лет терапии. Клиническая онкогематология 2016; 9 (4): 420–37.
20. Klener P., Klanova M. Drug Resistance in Non-Hodgkin Lymphomas. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (6): 2081. DOI:10.3390/ijms21062081
 21. Burke A., Beishuizen A., Bhojwani D., Burkhardt B., Minard-Colin V., Norris R., et al. Ibrutinib + chemoimmunotherapy (cit) for relapsed/refractory mature b-cell non-hodgkin lymphoma (b-nhl) in children (sparkle trial): initial safety, pk, and efficacy. *Hematol Oncol* 2019; 37: 57–9 (abstract 27).
 22. Burkhardt B., Pillon M., Taj M., Garnier N., Minard V., Hazar V., et al. Role of HST in children and adolescents with refractory or relapsed NHL. *Br J Haematol* 2018; 82 (Suppl 1): 24 (abstract 30).
 23. Валиев Т.Т. Клиническая характеристика и результаты терапии рецидивов/рефрактерных форм неходжкинских лимфом у детей: обзор литературы и анализ собственных данных. *Онкогематология* 2018; 13 (2): 21–31.
 24. Woessmann W., Zimmermann M., Lenhard M., Burkhardt B., Rossig C., Kremens B., et al. Relapsed or refractory anaplastic large-cell lymphoma in children and adolescents after Berlin-Frankfurt-Muenster (BFM)-type first-line therapy: a BFM-group study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (22): 3065–71. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.8417.
 25. Michaux K., Bergeron C., Gandemer V., Mechinaud F., Uyttebroeck A., Bertrand Y.; SFCE and the EORTC children leukemia group. Relapsed or Refractory Lymphoblastic Lymphoma in Children: Results and Analysis of 23 Patients in the EORTC 58951 and the LMT96 Protocols. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (7): 1214–21. DOI: 10.1002/pbc.25990
 26. Burkhardt B., Reiter A., Landmann E., Lang P., Lassay L., Lakomek M., et al. Poor Outcome for Children and Adolescents With Progressive Disease or Relapse of Lymphoblastic Lymphoma: A Report From the Berlin-Frankfurt-Muenster Group. *J Clin Oncol* 2009; 27 (20): 3363–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.3367
 27. Cairo M., Auperin A., Perkins S.L., Pinkerton R., Harrison L., Goldman S., et al. Overall survival of children and adolescents with mature B cell non-Hodgkin lymphoma who had refractory or relapsed disease during or after treatment with FAB/LMB 96: a report from the FAB/LMB 96 study group. *Br J Haematol* 2018; 182: 859–69.
 28. Sekimizu M., Mori T., Kikuchi A., Mitsui T., Sunami S., Kobayashi R., et al. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in children and adolescents with mature Bcell non-Hodgkin lymphoma: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG). *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (7): 1294–6.
 29. Van Den Neste E., Schmitz N., Mounier N., Gill D., Linch D., Trneny M., et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (1): 51–7. DOI:10.1038/bmt.2015.213
 30. Jourdain A., Auperin A., Minard-Colin V., Aladjidi N., Zsiros J., Coze C., et al. Outcome and prognostic factors of relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia treated in 3 consecutive prospective lymphomas Malins B protocols. Study of the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant. *Haematologica* 2015; 100 (6): 810–7.
 31. Абрамов Д.С., Мякова Н.В. ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома: диагностика, клинические проявления, лечение (обзор литературы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015; 14 (2): 12–9.
 32. Gross T.G., Hale G.A., He W., Camitta W.B., Sanders J.E., Cairo M.S., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 223–30.
 33. Zinzani P.L., Ribrag V., Moskowitz C.H., Michot J.M., Kuruville J., Balakumaran A., et al. M Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2017; 130 (3): 267–70.
 34. Armand A., Rodig S., Melnichenko V., Thieblemont C., Bouabdallah K., Tumyan G., et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 37 (34): 3291–9.
 35. Li X., Cheng Y., Zhang M., Yan J., Li L., Fu X., et al. Activity of pembrolizumab in relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 2018; 11 (1): 15. DOI:10.1186/s13045-018-0559-7

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 08.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-122-128

Применение препарата Октофактор для профилактического лечения больных гемофилией А

В.В. Войцеховский¹, Т.В. Есенина², Е.А. Филатова², К.М. Мишкурова², Н.А. Федорова²

¹ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Благовещенск

²ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница», Благовещенск

Контактная информация:

Войцеховский Валерий Владимирович,
д-р мед. наук, доцент, заведующий
кафедрой госпитальной терапии с курсом
фармакологии ФГБОУ ВПО «Амурская
ГМА» Минздрава России.
Адрес: 675006, Благовещенск,
ул. Горького, 95
E-mail: voitsekhovskij@yandex.ru

Целью данного исследования явился ретроспективный анализ эффективности применения отечественного препарата фактора VIII Октофактор (мороктоког альфа) для профилактического лечения пациентов с гемофилией А, проживающих в Амурской области. В течение последних 3 лет 10 пациентов с гемофилией А в возрасте старше 18 лет получали заместительную терапию этим препаратом и 10 пациентов того же возраста – зарубежный препарат фактора VIII. В обеих группах было по 6 больных с тяжелой и по 4 – со среднетяжелой формами гемофилии А. Данное ретроспективное клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на использование их персональных данных в клинических исследованиях и публикациях. Октофактор в дозе 20–40 МЕ/кг массы тела вводили каждый 2–3-й день (2–3 раза в неделю). Профилактика позволила значительно снизить потребность в госпитализации, улучшить работоспособность больных. У пациентов с хорошей приверженностью к лечению спонтанных кровотечений не отмечалось. Спонтанные кровотечения легкой и средней степеней тяжести были диагностированы только у пациентов с низкой приверженностью к лечению, купировались введением препарата в лечебных дозах в амбулаторных условиях и не требовали госпитализации в стационар. Удалось добиться желаемых показателей клинического контроля – не более 2 спонтанных гемартрозов или других кровотечений в год. Нежелательных реакций при использовании препарата Октофактор у пациентов выявлено не было. При профилактическом лечении удалось добиться снижения числа кровотечений на 98% как у пациентов, применявших зарубежные коммерческие препараты фактора VIII, так и при лечении препаратом Октофактор по сравнению с периодом до 2005 г., когда больные гемофилией А получали лечение криопреципитатом и свежезамороженной плазмой «по требованию». Сделан вывод о том, что по эффективности и безопасности препарат Октофактор не уступает зарубежным концентратам фактора VIII и может эффективно использоваться для профилактики кровотечений при гемофилии А, в том числе и для индивидуализированной терапии.

Ключевые слова: гемофилия А, геморрагический синдром, профилактическое лечение, Октофактор

Войцеховский В.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 122–128.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-122-128

Use of the product Octofactor for prevention-treatment of patients with hemophilia A

V.V. Voitsekhovskiy¹, T.V. Esenina², E.A. Filatova², K.M. Mishkurova², N.A. Fedorova²

¹Amur State Medical Academy, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Blagoveshchensk

²Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveshchensk

The aim of this study was a retrospective analysis of the effectiveness of the domestic Factor VIII drug Octofactor for the prophylactic treatment of patients with hemophilia A living in the Amur Region. For the past 3 years, 10 hemophilia A patients over the age of 18 years have been receiving replacement therapy with this medication while other 10 hemophilia A patients of the same age have been receiving Factor VIII, a foreign drug. Each group included 6 patients with severe hemophilia A and 4 patients with moderate disease. This retrospective clinical study has been approved by the local Ethics Committee Amur State Medical Academy, Ministry of Healthcare of Russian Federation. All of the patients have signed voluntary informed consent for the use of their personal data in clinical studies and publications. Octofactor at a dose of 20–40 IU/kg body weight was administered every second or third day (2 to 3 times a week). Prevention has significantly reduced the need for hospitalization, improve performance. Patients with good adherence to treatment of spontaneous bleeding were not observed. Spontaneous bleeding of mild to moderate severity was diagnosed only in patients with low adherence to treatment, was stopped by administering the drug in therapeutic doses on an outpatient basis and did not require hospitalization. It was possible to achieve the desired indicators of clinical control – no more than 2 spontaneous hemarthrosis or other bleeding per year. Adverse reactions were not identified in patients treated with the drug Octofactor. With prophylactic treatment, it was possible to reduce the number of bleeding by 98%, both in patients using foreign commercial drugs of Factor VIII and in the treatment with Octofactor, compared with the period until 2005, when patients with hemophilia A received treatment on demand with cryoprecipitate and freshly frozen plasma. It is concluded that Octofactor preparation is not inferior to foreign Factor VIII concentrates in terms of efficiency and safety and can be effectively used for the prevention of bleeding in hemophilia A, including for individualized therapy.

Key words: hemophilia A, hemorrhagic syndrome, prophylaxis, Octofactor

Voitsekhovskiy V.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 122–128.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-122-128

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 08.05.2020

Accepted 18.05.2020

Correspondence:

Valery V. Voitsekhovskiy,
Dr. of Sci. (Med.), associate professor,
Head of the Department of hospital
therapy with the course of pharmacology,
Amur State Medical Academy, Ministry
of Healthcare of Russian Federation.
Address: 675006, Blagoveshchensk,
Gorkogo st., 95
E-mail: voitsekhovskij@yandex.ru

Гемофилия А – наследственное заболевание свертывающей системы крови, возникающее в результате дефицита фактора свертывания крови VIII (FVIII) [1, 2]. Основное проявление гемофилии – кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травмы. Тип наследования – X-сцепленный рецессивный (болеют мужчины, а носителями патологического гена являются женщины) [3]. Причиной гемофилии является мутация гена, кодирующего FVIII (Xq28), или фактор свертывания крови IX (FIX) (Xq27) [1]. Гемофилия А (дефицит FVIII) составляет 80–85% от общего числа случаев гемофилии, гемофилия В (дефицит FIX) – 15–20% [1, 3].

Поражение костно-суставного аппарата (гемофилическая артропатия) – серьезное осложнение гемофилии [4]. Кровоизлияния в крупные суставы, несущие основную опорную и двигательную функции, приводят к развитию деформирующих артрозов и анкилозов крупных суставов и инвалидизации пациентов. Обширные межмышечные, внутримышечные кровоизлияния способствуют развитию тяжелой постгеморрагической анемии и псевдоопухолей, представляя значительную опасность для пациентов. Причинами летального исхода могут быть желудочно-кишечные, почечные, внутричерепные кровотечения и кровоизлияния [5–7].

Появление современных препаратов концентратов FVIII и FIX значительно изменило тактику ведения и улучшило качество жизни больных гемофилией по сравнению с периодом до 2005 г., когда в нашей стране больные гемофилией А получали лечение криопреципитатом и свежезамороженной плазмой (СЗП) «по требованию» [7]. Цели современной терапии пациентов с гемофилией: предотвращение развития хронической артропатии, внутричерепных и других тяжелых и жизнеугрожающих кровотечений, болевого синдрома, улучшение качества жизни [8]. Различают 2 программы лечения таких пациентов: «по требованию» (купирование/остановка кровотечения) и профилактическое лечение (систематическое введение концентратов FVIII в целях предотвращения кровотечений). В России в настоящее время используется профилактическое лечение больных гемофилией А тяжелой и среднетяжелой формы с повторными или выраженными геморрагическими проявлениями [1, 7]. Профилактика улучшила жизнь пациентов с тяжелой гемофилией, значительно уменьшив частоту кровотечений и наступление артропатии по сравнению с лечением «по требованию» [1, 4]. Проводимая профилактика контролируется клинически (не более 2 спонтанных кровотечений или не более 4 кровотечений в год) и лабораторно (остаточный уровень фактора перед очередным введением должен быть не

ниже 1%) [1]. Для больного гемофилией, передвигающегося на кресле-каталке, достаточно 1%, для пациента, проводящего день в активном движении, – не менее 3%, при занятии легкими видами спорта (бег, велосипед, плавание, теннис) – не менее 12% остаточного фактора свертывания [1, 9–11]. При низкой остаточной активности FVIII или FIX (менее 1%) высок риск развития спонтанных кровотечений [1, 8].

В 2010 г. АО «ГЕНЕРИУМ» (Россия) был синтезирован, а затем начаты доклинические и клинические исследования препарата Октофактор (мороктоког альфа) – рекомбинантного препарата FVIII с удаленным В-доменом для лечения больных гемофилией А в соответствии с местными и международными регуляторными требованиями [9, 12, 13]. По фармакокинетическим параметрам российский мороктоког альфа был сопоставим с полноцепочечным рекомбинантным фактором VIII (октоког альфа) и не имел статистически значимых различий с плазматическим фактором VIII [14–17]. После регистрации препарата для медицинского применения в 2013 г. были проведены пострегистрационные клинические исследования у взрослых, подтвердившие эффективность и безопасность препарата в лечении гемофилии А, а также у детей в возрасте от 12 до 18 лет [18–20]. В ходе наблюдательного исследования результатов применения мороктокога альфа более чем у 200 пациентов в рутинной клинической практике была показана низкая частота спонтанных кровотечений при регулярном профилактическом лечении гемофилии А [21].

Целью данного исследования явилось ретроспективное изучение эффективности и безопасности применения отечественного препарата Октофактор (мороктоког альфа, АО «ГЕНЕРИУМ») для профилактического лечения пациентов с гемофилией А, проживающих в Амурской области.

В исследовании были поставлены следующие задачи:

1. Получение данных об эффективности препарата Октофактор при профилактическом лечении.
2. Получение данных об эффективности препарата Октофактор для остановки кровотечений, возникших на фоне профилактической терапии или при лечении «по требованию».
3. Получение данных о безопасности препарата Октофактор при профилактической терапии и/или лечении «по требованию».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное наблюдательное моноцентровое инициативное исследование результатов эффективности применения препарата Октофактор в рамках рутинной клинической прак-

Рисунок 1

Острый гемартроз локтевого сустава у больного гемофилией А среднетяжелой формы

Figure 1

Acute hemarthrosis of the elbow joint in a patient with moderate hemophilia A

**Рисунок 2**

Выраженная гипотрофия мышц конечностей вследствие развития контрактур у больных гемофилией А тяжелой формы. Деформирующие артрозы коленных, голеностопных (А) и локтевого (Б) суставов

Figure 2

Marked muscular hypotrophy of the extremities caused by contractures in patients with severe hemophilia A. Deforming arthrosis of the knee, ankle (A) and elbow (B) joints



тики. Данное клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на использование их персональных данных в клинических исследованиях и публикациях.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Тяжелая и среднетяжелая формы гемофилии А (активность FVIII менее 1% и 1–5% соответственно).
2. Возраст 18–50 лет.
3. Отсутствие ингибитора к FVIII при проведении скрининга и в анамнезе заболевания.
4. Лечение препаратом Октофактор в рамках федеральной программы «Семь нозологий».
5. Наличие добровольного информированного согласия на проведение лечения.

Рисунок 3

Анкилозы обоих коленных суставов у больного гемофилией А тяжелой формы: А – внешний вид; Б – рентгенограммы: отсутствие суставной щели, переход структуры одной кости в другую, отсутствие изображения контуров суставных концов костей, образующих сустав, выраженный остеопороз

Figure 3

Ankylosis of both knee joints in a patient with severe hemophilia A: A – general appearance; Б – X-Ray appearance: the lack of joint space, the transition of one bone structure into another, no visible contours of the epiphyses forming the joints, marked osteoporosis. moderate hemophilia A



Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Наследственная или приобретенная геморрагическая коагулопатия другого генеза (не связанная с гемофилией А).
2. Возраст моложе 18 лет.
3. Психические заболевания, тяжелые когнитивные расстройства, алкогольная или наркотическая зависимость.
4. Отказ пациента от профилактического лечения.

Пациентам 1-й группы в целях профилактики кровотечений применяли препарат Октофактор. Возрастной состав пациентов 1-й группы: 40–50 лет ($n = 5$), 30–39 лет ($n = 3$), 20–29 лет ($n = 2$). По степени тяжести диагностированы 6 больных с тяжелой и 4 – со среднетяжелой формами гемофилии А. У всех пациентов данной когорты была диагностирована гемофилическая артропатия: деформирующие артрозы коленных ($n = 10$), голеностопных ($n = 6$) и локтевых ($n = 7$) суставов (рисунки 1 и 2).

Рисунок 4

Обширная межмышечная гематома бедра у больного гемофилией А

Figure 4

Ankylosis of both knee joints in a patient with severe A large intermuscular hematoma of the thigh in a patient with hemophilia A



У 1 больного в возрасте 42 лет отмечался анкилоз обоих коленных суставов (рисунок 3), и он передвигается в кресле-каталке с 9-летнего возраста. У 2 пациентов был поражен 1 коленный сустав, у 8 – 2 сустава и более. В анамнезе до начала поддерживающей терапии современными концентратами FVIII спонтанные и посттравматические межмышечные и внутримышечные гематомы (рисунок 4) диагностировали у всех больных, у 3 пациентов с тяжелой формой гемофилии А – забрюшинные гематомы, у 5 – желудочно-кишечные кровотечения, у 4 – почечные. Пять пациентов отмечали носовые и десневые кровотечения. Всем пациентам до 2005 г. в лечении использовали криопреципитат и/или СЗП. Аллергические реакции на криопреципитат были отмечены у 5, на СЗП – у 8 пациентов (крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, повышение температуры тела, у 1 – анафилактический шок). Кроме этого, у 5 пациентов после введения СЗП отмечались боли в поясничной области и головные боли. В 2005–2016 гг. профилактическое лечение проводилось зарубежными препаратами FVIII. Вторичный ревматоидный синдром разной степени выраженности был диагностирован у 8 пациентов. Хронические вирусные гепатиты В и/или С были диагностированы у всех больных.

Использовалась шведская модель профилактики: Октафактор в дозе 20–40 МЕ/кг массы тела вводился каждый 2–3-й день (2–3 раза в неделю) [1], каждые 48 ч при тяжелой форме и каждые 72 ч при среднетяжелой форме в течение 3 лет.

У 10 пациентов 2-й группы использовались зарубежные концентраты FVIII (как рекомбинантные, так и полученные из плазмы). Возрастной состав пациентов 2-й группы: 40–50 лет ($n = 4$), 30–39 лет ($n = 4$), 20–29 лет ($n = 2$). По степени тяжести диагностированы 6 больных с тяжелой и 4 – со среднетяжелой формами гемофилии А. У всех пациентов была диагностиро-

вана гемофилическая артропатия: деформирующие артрозы коленных ($n = 10$), голеностопных ($n = 6$) и локтевых ($n = 6$) суставов, у 1 больного в возрасте 50 лет отмечался анкилоз обоих коленных суставов, он передвигается в кресле-каталке с 10-летнего возраста. У 1 пациента был поражен 1 сустав, у 9 – 2 сустава и более. В анамнезе до начала поддерживающей терапии современными концентратами FVIII межмышечные и внутримышечные гематомы диагностировали у всех больных, у 3 больных с тяжелой формой гемофилии А в анамнезе имеются забрюшинные гематомы, желудочно-кишечные кровотечения – у 6 и почечные – у 5. Четыре пациента периодически отмечали носовые и десневые кровотечения. Всем пациентам до 2005 г. в лечении использовали криопреципитат и/или СЗП. Аллергические реакции на криопреципитат были отмечены у 4 человек, на СЗП – у 9 пациентов (крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, повышение температуры тела). Реакции в виде боли в поясничной области или головной боли после введения криопреципитата и СЗП отмечались у 4 больных. Хронические вирусные гепатиты В и/или С были диагностированы у всех больных. Назначение зарубежных препаратов FVIII также проводилось в соответствии со шведской моделью: в дозе 20–40 МЕ/кг массы тела вводились каждый 2–3-й день (2–3 раза в неделю) [1] каждые 48 ч при тяжелой форме и каждые 72 ч при среднетяжелой форме в течение 14 лет.

Основным критерием эффективности профилактического лечения являлась частота кровотечений, требующих дополнительного введения препарата за период наблюдения (планируемое количество составляло не более 2 случаев в год). Основным критерием эффективности лечения геморрагического эпизода являлось количество введений препарата для купирования 1 эпизода кровотечения с учетом его тяжести.

Методика оценки степени тяжести кровотечения [7]: легкое – несильные поверхностные кровотечения, начальные признаки гемартроза или кровоизлияния в мышцу; среднетяжелое – гемартроз, значительные кровоизлияния в мышцу, гематома; тяжелое – угрожающие жизни кровотечения (полостные, внутрибрюшные), кровоизлияние в мозг, гемоторакс.

Оценку безопасности исследуемого препарата проводили на основании следующих критериев:

- частота и тяжесть нежелательных явлений, связанных с применением препарата;
- частота аллергических реакций;
- частота тромбозов и тромбоэмболических осложнений;
- частота возникновения патологических изменений общего и биохимического анализов крови, показателей жизненно важных функций (артери-

альное давление, частота сердечных сокращений и дыхательных движений, температура тела);

- подсчет пропущенных дней.

Разовую дозу препарата Октофактор для купирования возникающих посттравматических или спонтанных кровотечений на фоне профилактического лечения рассчитывали с учетом тяжести и локализации кровотечения и необходимого повышения активности FVIII по формулам [7]:

- при тяжелой форме: $X = M \times L \times 0,5$,

- при среднетяжелой форме: $X = M \times (L - P) \times 0,5$,

где X – доза фактора свертывания крови для однократного введения (МЕ); M – масса тела больного (кг); L – процент желаемого уровня фактора в плазме пациента; P – исходный уровень фактора у больного до введения препарата.

Критерии оценки ответа на лечение острого кровотечения соответствовали данным шкалы WFH (2012). Приверженность к лечению оценивалась на основании соблюдения пациентами назначенной разовой дозы и режима введения препарата в ходе профилактического лечения.

В работе использовали результаты индивидуального собеседования и клинического осмотра больных гемофилией А, данные амбулаторных карт и дневников пациентов, в которых они фиксировали те или иные события в период профилактического лечения препаратом Октофактор и зарубежными препаратами FVIII.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До 2005 г., когда пациенты получали терапию криопреципитатом и/или СЗП «по требованию», в 1-й группе обострения геморрагического синдрома, как спонтанные, так и посттравматические всех степеней тяжести, регистрировали: у 1 (10%) пациента 1 раз в неделю и чаще (в среднем 52 эпизода в год), у 1 (10%) – в среднем 1 раз в 2 нед (в среднем 25 эпизодов в год), у 5 (50%) – в среднем 1 раз в месяц (в среднем 12 эпизодов в год), у 3 (30%) пациентов со среднетяжелой формой – в среднем 1 раз в 2 мес (в среднем 6 эпизодов в год). В основном это были спонтанные и посттравматические гематомы и гемартрозы. В результате впоследствии сформировались деформирующие артрозы и анкилозы, были диагностированы забрюшинные гематомы ($n = 3$), желудочно-кишечные ($n = 5$), почечные ($n = 4$), носовые и десневые ($n = 5$) кровотечения. Пациенты с тяжелой формой гемофилии вынуждены были госпитализироваться в стационар 8–10 раз в год, с заболеванием средней степени тяжести – 4 раза в год.

На фоне применения препарата Октофактор за прошедшие 3 года было зарегистрировано только 15

эпизодов кровотечения у 3 (30%) пациентов с тяжелой формой заболевания. У 1 пациента – по 1 эпизоду в год и у 2 – по 2 эпизода в год. Во всех случаях отмечались кровоизлияния в суставы легкой ($n = 8$) и средней ($n = 7$) степени тяжести, 8 (53%) эпизодов посттравматические и 7 (47%) – спонтанные. Кровотечения отмечались в левый коленный ($n = 2$), правый коленный ($n = 4$), левый голеностопный ($n = 2$), правый голеностопный ($n = 3$), правый локтевой ($n = 2$), левый локтевой ($n = 1$) и правый плечевой ($n = 1$) суставы. Спонтанные кровотечения были обусловлены нарушением приверженности пациентов к лечению и самостоятельным снижением дозы препарата или уменьшением кратности введения. Следует отметить, что спонтанные кровотечения у этих пациентов были отмечены не более 1 раза в год. Длительность кровотечений составляла от 1 до 3 дней. Восемь эпизодов кровотечений продолжались 1 день. Большинство спонтанных кровотечений (6–40%) – 1 день. Восемь кровотечений были купированы своевременным однократным введением препарата, в 5 случаях потребовалось двукратное введение и в 2 – трехкратное. Кровотечения были купированы введением лечебных доз препарата в амбулаторных условиях и не требовали госпитализации в стационар. В 4 случаях потребовалось ввести 2000 МЕ препарата, в 4 – 2500 МЕ, в 2 – 3000 МЕ, в 3 – 4000 МЕ, в 1 – 6000 МЕ и в 1 – 6500 МЕ. До 2005 г., когда эти пациенты получали терапию криопреципитатом и СЗП «по требованию», у 1 пациента в среднем отмечалось 25 эпизодов кровотечения в год, и у 2 – в среднем 12 эпизодов.

У 7 пациентов с хорошей приверженностью к лечению спонтанных кровотечений не отмечалось. Таким образом, при использовании препарата Октофактор удалось добиться эффективного клинического контроля: не более 2 спонтанных гемартрозов или других кровотечений в год у всех 10 больных гемофилией А. Ни один из пациентов, применявших в качестве профилактического лечения Октофактор, не был госпитализирован в стационар в целях остановки угрожающего кровотечения.

Во 2-й группе, состоящей также из 10 пациентов, получавших в 2017–2019 гг. зарубежные концентраты FVIII, до 2005 г. в период лечения криопреципитатом и СЗП «по требованию» обострения геморрагического синдрома спонтанные и посттравматические разной степени тяжести отмечались: у 1 (10%) пациента 1 раз в неделю и чаще (в среднем 52 эпизода в год), у 2 – 1 раз в 2 нед (в среднем 25 эпизодов в год), у 4 – в среднем 1 раз в месяц (в среднем 12 эпизодов в год) и у 3 с среднетяжелой формой – в среднем 1 раз в 2 мес (в среднем 6 эпизодов в год). В основном это были спонтанные и посттравматические внутримышечные и межмышечные гематомы, гемартрозы. В

результате впоследствии сформировались деформирующие артрозы и анкилозы, были диагностированы забрюшинные гематомы ($n = 3$), желудочно-кишечные ($n = 4$) и почечные ($n = 5$) кровотечения. В 2017–2019 гг. кровотечения были отмечены у 3 (30%) пациентов, посттравматические – у 8 (50%) и спонтанные – у 8 (50%), что соответствовало пациентам, получавшим Октофактор. Спонтанные кровотечения также отмечались у 3 больных гемофилией А с низкой приверженностью к лечению. В 3 случаях пациенты, получавшие зарубежные препараты FVIII, госпитализировались в стационар в целях купирования тяжелого геморрагического синдрома, полученного после травмы. В этих ситуациях кроме гемартрозов отмечали межмышечные, внутримышечные и параорбитальные гематомы. Во всех остальных случаях имели место кровоизлияния в суставы легкой и средней степеней тяжести. Суставы, в которые отмечались кровотечения: левый коленный – 2, правый коленный – 2, левый голеностопный – 3, правый голеностопный – 3, левый локтевой – 2, правый локтевой – 3, правый плечевой – 1. Эти кровотечения не требовали госпитализации в стационар и купировались амбулаторно.

Спонтанные кровотечения у этих пациентов были отмечены не более 1 раза в год. Длительность кровотечений составляла от 1 до 3 дней. Семь эпизодов кровотечений продолжались 1 день, 6 эпизодов – 2 сут, 3 эпизода, полученных в драке, – 3 сут. В 3 случаях потребовалось ввести 2000 МЕ препарата, в 4 – 2500 МЕ, в 2 – 3000 МЕ, в 4 – 4000 МЕ, в 3 (после обширной травмы) – 6000 МЕ.

При использовании зарубежных препаратов FVIII также удалось добиться эффективного клинического контроля: не более 2 спонтанных гемартрозов или других кровотечений в год. До 2005 г., когда эти пациенты получали терапию криопреципитатом и СЗП «по требованию», у 2 отмечалось в среднем 12 геморрагических эпизодов в год и у 1 – 25 эпизодов в год.

Нежелательных реакций, включая токсические и тромбогенные осложнения, у пациентов с гемофилией А, применявших как Октофактор, так и зарубежные концентраты, зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение результатов профилактического лечения препаратом Октофактор больных с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии А в Амурской области показало его значительную эффективность, аналогичную зарубежным препаратам FVIII. Проведен сравнительный анализ результатов профилактического лечения 10 пациентов препаратом Октофактор – 1-я группа, и 10 пациентов, получавших профилактическое лечение зарубежными концентратами FVIII, – 2-я группа. В обеих группах было по 6 пациентов с

тяжелой и по 4 – со среднетяжелой формами заболевания. До 2005 г., когда эти пациенты получали терапию криопреципитатом и/или СЗП «по требованию», в 1-й группе в среднем было отмечено 149 эпизодов кровоточивости различной степени тяжести в год, в том числе имели место тяжелые, угрожающие жизни кровотечения. Пациенты нуждались в госпитализации в стационар 4–10 раз в год. В настоящее время при применении препарата Октофактор спонтанные либо посттравматические кровотечения средней и легкой степени встречаются очень редко (за 3 года у 3 пациентов 1–2 раза в год) и связаны либо со снижением приверженности к лечению, либо с полученной травмой. Эти кровотечения быстро и эффективно купируются введением препарата Октофактор в лечебных дозах в амбулаторных условиях и не требуют госпитализации в стационар.

При анализе данных пациентов 2-й группы были получены схожие результаты. До 2005 г., когда эти пациенты получали терапию криопреципитатом и/или СЗП «по требованию», в среднем было отмечено 168 эпизодов кровоточивости различной степени тяжести в год, в том числе имели место тяжелые, угрожающие жизни кровотечения. Больные нуждались в госпитализации в стационар 4–10 раз в год. При применении зарубежных концентратов FVIII эпизоды кровоточивости средней и легкой степени отмечались у 3 пациентов не более 2 раз в год, купировались самостоятельно и не требовали госпитализации в стационар.

Таким образом, при профилактическом лечении удалось добиться снижения числа кровотечений на 98% как у пациентов, применявших зарубежные коммерческие препараты FVIII, так и при лечении препаратом Октофактор, по сравнению с периодом до 2005 г., когда больные гемофилией А получали лечение криопреципитатом и СЗП «по требованию». Удалось добиться эффективного клинического контроля – не более 2 спонтанных гемартрозов или 4 кровотечений в год. Профилактика позволила значительно снизить потребность в госпитализациях.

Препарат Октофактор может эффективно использоваться для профилактики и лечения кровотечений при гемофилии А и по основным сравнимым показателям не уступает зарубежным аналогам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов профилактического лечения препаратом Октофактор больных гемофилией А в Амурской области показал, что по эффективности он не уступает зарубежным препаратам FVIII и может эффективно использоваться для профилактики кровотечений при данном заболевании.

Использование препарата Октофактор в стандартных дозах быстро и эффективно купировало геморрагические осложнения, развившиеся у больных гемофилией А.

Нежелательных реакций, включая токсические и тромбогенные осложнения, у пациентов с гемофилией А, применявших Октофактор, не отмечено.

Профилактическое лечение больных гемофилией имеет несомненные преимущества перед терапией «по требованию». Эти преимущества заключаются в уменьшении количества спонтанных кровотечений на 98% и в улучшении качества жизни пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Voitsekhovskiy V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9617-2733>

Esenina T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9149-6977>

Filatova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8231-2857>

Mishkurova K.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8936-3048>

Fedorova N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6277-9521>

Литература

1. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Протокол диагностики и лечения гемофилии. В кн.: Алгоритмы диагностики и лечения заболеваний системы крови. Под ред. Савченко В.Г. 2018. Т. 1. С. 333–58.
2. Мамаев А.Н. Коагулопатии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 260 с.
3. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 136 с.
4. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука; 2018. 524 с.
5. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед; 2006. 215 с.
6. Баркаган З.С. Наследственные нарушения коагуляционного гемостаза. Руководство по гематологии. Под ред. Воробьева А.И., изд. 3-е в 3 т. Т. 3. М.: Ньюдиамед; 2005. С. 45–73.
7. Гемофилия. Протокол ведения больных. М. 2006. – 120 с.
8. Colvin B.T., Astermark J., Fischer K., Gringeri A., Lassila R., Schramm W., et al.; Inter Disciplinary Working Group. European principles of haemophilia care. Haemophilia 2008; 14 (2): 361–74.
9. Кудлай Д.А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В. Педиатрия 2019; 98 (1): 9–17.
10. Voitsekhovskiy V.V., Zabolotskikh T.V., Esenina T.V., Suslova Yu.V. Individual therapy of patients with hemophilia. The 15th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharmaceutical Science. The conference proceedings. 2018. Pp. 1–2.
11. De Moerloose P., Fischer K., Lambert T., et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. Haemophilia 2012; 18: 319–25.
12. Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика 2014; 1: 21–36.
13. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products // EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev.1. 2016: 22. WWW document. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-1_en.pdf
14. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В., Кудлай Д.А., Борозинцев А.Ю. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013; 12 (2): 30–7.
15. Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T., Kudlay D.A., Borozinets A. Pharmacokinetic properties, safety and tolerability of new b-domain deleted recombinant factor VIII (Octofactor) in patients with severe and moderately severe hemophilia A. Haemophilia 2014; 20 (S3): 24.
16. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013; 12 (4): 31–7.
17. Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013; 12 (3): 29–37.
18. Вдовин В.В., Андреева Т.А., Давыдкин И.Л., Свиринов П.В., Шиллер Е.Э., Петров В.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении подростков с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017; 4 (1): 61–70.
19. Shiller E., Vdovin V., Petrov V., Svirin P., Andreeva T., Bullikh A., et al. Safety and efficacy of new moroctocog alfa drug (Octofactor) in prophylactic treatment in adolescent patients with severe and moderate hemophilia A. Blood 2015; 126 (23): 4703.
20. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении у пациентов с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018; 5 (3): 60–73.
21. Зозуля Н.И., Яструбенецкая О.И., Беляева С.С., Потапова В.М., Давыдкин И.Л., Куртов И.В. и др. Результаты наблюдательного исследования эффективности и безопасности препарата Октофактор. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019; 6 (2): 30–47.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-129-140

Интенсивная комплексная терапия пациентов с первично-резистентным течением и рецидивами нейробластомы: опыт НИИ ДОГ и Т им. Р.М. Горбачевой

И.В. Казанцев, А.Г. Геворгян, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, Д.А. Звягинцева, А.В. Козлов, М.С. Голенкова, Е.В. Бабенко, П.С. Куга, А.Н. Швецов, И.Ю. Николаев, Е.В. Морозова, С.А. Сафонова, Ю.А. Пунанов, Л.С. Зубаровская, **Б.В. Афанасьев**

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Первичная резистентность к терапии у пациентов с нейробластомой (НБ) группы высокого риска выявляется в 20% случаев и у более 50% детей, завершивших программу лечения, в дальнейшем развивается рецидив. Единого подхода к лечению этих пациентов не существует, а прогноз исхода заболевания крайне неблагоприятен. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В исследование включены 78 пациентов с первично-резистентной формой ($n = 33$) или рецидивом ($n = 45$) НБ, получавших лечение в клинике НИИ ДОГ и Т им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Медиана возраста составила 5 (1–20) лет. В 20 случаях проводили терапию 2-й линии на основе топотекана ($n = 10$) либо иринотекана ($n = 10$), а у 58 пациентов – комбинированную химио- и таргетную терапию (схема RIST: rapamycin, irinotecan, sirolimus, temozolomide; рапамицин, иринотекан, сиролимус, темозоломид). Девятнадцати пациентам с первично-резистентным течением ($n = 4$) или системным рецидивом заболевания ($n = 15$) в дальнейшем была выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК). Во всех случаях применялись флударабин-содержащие немиелоаблативные режимы кондиционирования. В 10 случаях трансплантат модифицировали методом иммуномагнитной селекции (ИМС), а в 9 случаях в целях профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовали посттрансплантационный циклофосфан (ПТЦф). В дальнейшем 16 из 19 пациентов получили терапию после гапло-ТГСК. Клинический эффект зафиксирован у 79% пациентов. Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) в группе терапии 2-й линии составила 2,5 (1–11) мес, а в группе RIST – 8 (1–76) мес. Полный и хороший частичный ответы в группах реципиентов терапии 2-й линии и RIST были зафиксированы в 5% и 15%, 14% и 31% случаев соответственно. Токсичность терапии была сравнимой в обеих группах. В группе реципиентов гапло-ТГСК медиана БСВ составила 15 мес, а 2-летние ОВ и БСВ – 44% и 21% соответственно. В настоящий момент живы 7 (37%) из 19 пациентов, а ответ сохраняется у 4 (21%) из 19. Все пациенты с длительным ответом получали посттрансплантационную терапию. Достоверных различий в медиане БСВ в зависимости от используемого режима профилактики РТПХ (ИМС против ПТЦф) и совместимости по KIR-системе в паре донор–реципиент выявлено не было. Комбинированная химио- и таргетная терапия (схема RIST) обладает благоприятным профилем токсичности и эффективности, в том числе у пациентов, не ответивших на предыдущие линии терапии. Гапло-ТГСК с посттрансплантационной терапией позволяет добиться длительного ответа у 20% пациентов.

Ключевые слова: нейробластома, резистентность/рецидив, химиотерапия, таргетная терапия, гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Казанцев И.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 129–140.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-129-140

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 12.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

Контактная информация:

Казанцев Илья Викторович, врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга для детей №2 НИИ ДОГ и Т им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12
E-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 12.05.2020

Accepted 18.05.2020

The complex intensive therapy regimen as curative therapy in patients with primary-resistant and relapsed neuroblastoma: R.M. Gorbacheva Memorial Institute for Children Oncology, Hematology and Transplantation experience

I.V. Kazantsev, A.G. Gevorgyan, T.V. Yukhta, P.S. Tolkunova, D.A. Zvyagintseva, A.V. Kozlov, M.S. Golenkova, E.V. Babenko, P.S. Kuga, A.N. Shvetsov, I.Yu. Nikolaev, E.V. Morozova, S.A. Safonova, Yu.A. Punanov, L.S. Zubarovskaya, **B.V. Afanasyev**

R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation, I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg

Correspondence:

Ilya V. Kazantsev, Pediatric Oncologist
2nd Pediatric Transplant Department
at R.M. Gorbacheva Memorial Research
Institute of Children Oncology,
Hematology and Transplantation,
Assistant for Hematology, Transfusiology
and Transplantation Chair of I.P. Pavlov
First Saint-Petersburg State Medical
University, Ministry of Healthcare
of Russian Federation.
Address: Russia, 197022, St. Petersburg,
Rentgen st., 12
E-mail: Ilya_Kazantsev@inbox.ru

About 20% of initially high-risk patients with neuroblastoma (NB) develop primary resistant to chemotherapy and more than 50% of them subsequently have a relapse. There is currently no uniform approach to therapy in this group and long-term outcomes are dismal. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. A total of 78 patients with a median age of 5 (1–20) years with primary resistant ($n = 33$) or ($n = 45$) relapsed NB receiving treatment in R.M. Gorbacheva Memorial Center were included in this study. In 20 cases the 2nd-line therapy including topotecan ($n = 10$) or irinotecan ($n = 10$) was used, 58 patients received combined chemo- and targeted therapy (RIST regimen: rapamycin, irinotecan, sirolimus, temozolomide). Nineteen patients with primary resistant disease ($n = 4$) or systemic relapse ($n = 15$) subsequently underwent an allogeneic hemopoietic stem cell transplantation from haploidentical donor (haplo-HSCT). In all cases fludarabine-based reduced intensity conditioning (RIC) regimens were used. Ten patients received modified graft (immunomagnetic selection or depletion), in 9 unmodified graft with subsequent post-transplant cyclophosphamide (PTCM) was used. Also, 16 of 19 haplo-HSCT recipients had post-transplant therapy. The clinical effect was seen in 79% of patients. The median event-free survival (EFS) in 2nd-line therapy and RIST recipients was 2.5 (1–11) and 8 (1–76) months, accordingly. The complete or good partial response in 2nd-line therapy or RIST recipients was seen in 5% and 15%, 14% and 31% of cases accordingly. The therapy toxicity was comparable in both groups. The median EFS for haplo-HSCT recipients was 15 months with 2-year OS and EFS in this group being 44% and 21% accordingly. Seven of 19 (37%) patients are currently alive and 4 (21%) of 19 maintain response. All long-term responders have history of post-transplant therapy. There was no statistically significant difference based on graft-versus-host disease prophylaxis used (graft modification or PTCM) or KIR compatibility. Combined chemo- and targeted therapy (RIST) is characterized by acceptable toxicity and effective even in some previously resistant cases. In 20% of responders a long-term effect may be achieved by subsequent haplo-HSCT and post-transplant therapy.

Key words: neuroblastoma, resistance/relapse, chemotherapy, targeted therapy, haploidentical hematopoietic stem cell transplantation

Kazantsev I.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 129–140.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-129-140

Нейробластома (НБ) – самая частая солидная опухоль у детей первого года жизни, но в структуре злокачественных новообразований детского возраста она занимает 5-е место (7–8% от общего числа случаев) [1, 2]. Тем не менее у детей именно с НБ связано до 10% смертей от онкологических заболеваний [3]. Учитывая биологическую гетерогенность НБ, подходы к терапии и ее эффективность в значительной степени отличаются в зависимости от группы риска, к которой относится пациент. В группе низкого и среднего риска первичная резистентность и рецидив развиваются менее чем у 10% пациентов [2] и даже в этом случае шансы на повторное достижение ответа на терапию достаточно велики [4]. При наличии неблагоприятных прогностических факторов, которые выявляются у 40–50% больных, первичную резистентность к терапии развивают 10–20% [2, 5], а рецидив регистрируется более чем у 50% пациентов, завершивших лечебную программу [2, 6, 7].

Длительное время пациенты с первично-резистентным течением и рецидивом НБ считались неизлечимыми [8]. Большинство случаев первичной резистентности и рецидивов развиваются у пациентов, которые исходно относились к группе высокого риска. По данным ретроспективного анализа материалов национальных и международных регистров, долгосрочная выживаемость в этой подгруппе

варьирует от 2 до 8% [9–11]. До сих пор не выработано единой тактики лечения. Несмотря на достаточно высокую частоту объективных ответов на используемые схемы терапии 2-й линии, долгосрочный прогноз остается крайне неблагоприятным. Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ) крайне низка: 6–8 мес, по данным различных исследований [12, 13]. Дальнейшее лечение зависит от выбранной тактики терапии. Подход к неизлечимому пациенту подразумевает обеспечение максимального качества жизни в течение наиболее длительного срока. Из существующих схем лечения такому подходу наиболее соответствует использование метронормальной терапии [14]. Потенциально излечивающие схемы терапии в большинстве случаев не основаны на дозоинтенсивности, так как большинство пациентов с рецидивом уже ранее получали высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В качестве альтернативы высокодозной консолидации можно рассматривать добавление к схемам терапии таргетных препаратов [15] либо использование одной из форм иммунотерапии, в том числе в форме аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) [16], которая может в дальнейшем стать «платформой» для иммунотерапии [17]. Несмотря на значительную сложность данного подхода и ассоци-

ированные с ним риски, потенциально это способно привести к излечению значительной части «неизлечимых» пациентов [18].

Цель данного исследования: выполнить ретроспективный анализ десятилетнего опыта лечения пациентов с первично-резистентным течением и рецидивом НБ в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. С сентября 2009 г. по май 2019 г. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проведена терапия 78 пациентов с первично-резистентной формой ($n = 33$), первым ($n = 34$) или вторым и более ($n = 11$) локальным ($n = 20$) или системным ($n = 25$) рецидивом НБ. Медиана возраста пациентов на момент начала терапии составила 5 (1–20) лет. У большинства пациентов на момент начала терапии отмечалось прогрессирование заболевания (50/78, 64%), у остальных больных имели место стабилизация либо частичный ответ на фоне предшествующей терапии. Учитывая системный характер поражения и отсутствие возможности адекватного локального контроля, пациентам проводили терапию 2-й линии ($n = 20$) либо комбинированную химио- и таргетную терапию по схеме RIST (irapamycin, irinotecan, sirolimus, temozolomide; rapamycin, irinotecan, sirolimus, temozolomide) ($n = 58$). Значительная часть пациентов из группы комбинированной химио- и таргетной терапии (40/58, 69%) ранее уже получали один из ингибиторов топо-

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов, получавших терапию 2-й линии и комбинированную химио- и таргетную терапию

Table 1

Comparative analysis of patients who received 2nd-line treatment versus chemotherapy in combination with targeted therapy

Характеристика пациентов Patient characteristics	Терапия 2-й линии 2 nd -line treatment	RIST
Число пациентов, n Number of patients, n	20	58
Медиана возраста (диапазон), годы Median age (range), years	5 (1–12)	5 (1–20)
Амплификация MYCN, n (%) MYCN amplification, n (%)	7 (35)	18 (31)
Поражение костей, n (%) Bone involvement, n (%)	13 (72)	41 (71)
Поражение костного мозга, n (%) Bone marrow involvement, n (%)	15 (62)	38 (66)
Показания к терапии, n (%): Indications for treatment, n (%):		
резистентность resistant disease	11 (55)	22 (38)
рецидив: relapse:	9 (45)	36 (62)
• первый (ранний/поздний) first (early/late)	6 (30)/1 (5)	24 (41)/2 (3)
• второй и более second or further	2 (10)	10 (15)
• локальный local	5 (25)	15 (22)
• системный systemic	4 (20)	21 (31)
Ранняя ауто-ТГСК, n (%) Early autologous hematopoietic stem cell transplantation, n (%)	8 (40)	25 (37)
Статус на момент начала терапии, n (%): Patient status at the initiation of treatment, n (%):		
• частичная ремиссия partial remission	1 (5)	6 (10)
• стабилизация stable disease	5 (25)	16 (28)
• прогрессирование progressive disease	14 (70)	36 (62)

Таблица 2

Характеристика использованных режимов терапии

Table 2

Characteristics of applied treatment regimens

Препарат Medication	Способ введения Route of administration	Суточная доза Daily dose	Суммарная доза Total dose	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Топотекан Topotecan Циклофосфан Cyclophosphan	Внутривенно Intravenously	0,75 мг/м ² 250 мг/м ²	3,75 мг/м ² 1250 мг/м ²	6 (8)
№8 Топотекан Topotecan Циклофосфан Cyclophosphan Этопозид Etoposide	Внутривенно Intravenously	0,75 мг/м ² 250 мг/м ² 100 мг/м ²	5,25 мг/м ² 1750 мг/м ² 300 мг/м ²	4 (5)
Иринотекан Irinotecan Темозоломид Temozolomide	Внутривенно Intravenously <i>per os</i>	50 мг/м ² 150 мг/м ²	250 мг/м ² 750 мг/м ²	10 (13)
RIST Иринотекан Irinotecan Темозоломид Temozolomide Сиролимус Sirolimus Дазатиниб Dasatinib	Внутривенно Intravenously <i>per os</i> <i>per os</i> <i>per os</i>	50 мг/м ² 150 мг/м ² 1 мг/м ² 2 мг/кг	250 мг/м ² 750 мг/м ² 6 мг/м ² 10 мг/кг	58 (74)

изомеразы I типа. В оставшихся случаях схема RIST применялась у пациентов с первично-резистентными формами заболевания ($n = 10$) либо при развитии рецидива без предшествующей терапии 2-й линии ($n = 8$). Сравнительные характеристики пациентов приведены в *таблице 1*.

В качестве 2-й линии терапии использовали режимы на основе топотекана ($n = 10$) либо иринотекана ($n = 10$). Режим комбинированной химио- и таргетной терапии RIST ($n = 58$) включал в себя кроме иринотекана и темозоломида сиролimus и дазатиниб. Сравнительные характеристики использованных режимов терапии приводятся в *таблице 2*.

Плановый промежуток между курсами химиотерапии составлял 14 дней для режимов на основе топотекана и иринотекана. Для режима RIST промежуток между химиотерапевтическими элементами составлял 21 день. Критериями начала следующего курса было отсутствие значимой органной и гематологической токсичности (лейкоциты более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ и нейтрофилы более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ без стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, гемоглобин более 80 г/л и тромбоциты более $25 \times 10^9/\text{л}$ в течение 3 дней без гемотрансфузий). При применении режима RIST плановый промежуток между курсами химиотерапии увеличивался с 4-го месяца до 28 дней (фаза 2), а с 8-го месяца – до 36 дней (фаза 3). При увеличении промежутка между курсами добавлялись дополнительные блоки таргетной терапии сиролimusом и дазатинибом (Д+1–5, +8–12 в фазе 2; Д+1–5, +1–8, +15–19 в фазе 3).

Ответ на терапию оценивали после каждых 3 курсов по данным компьютерной томографии (КТ), согласно критериям RECIST, дополнительно оценивали состояние костного мозга. У пациентов с метастатическим MIBG-позитивной опухолью после 4-го и 8-го курсов терапии проводили скintiграфию с I-MIBG. В случае достижения ответа по данным скintiграфии с I-MIBG и сохранения MIBG-негативных объемных образований рассматривалась техническая возможность хирургического лечения или дистанционной лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 24–36 Гр. Пациенты группы RIST, достигшие полного или хорошего частичного ответа по данным КТ/скintiграфии с I-MIBG, рассматривались в качестве кандидатов на консолидирующую терапию.

Девятнадцати больным в качестве консолидации была выполнена гаплогенотипизация. В данной группе были пациенты с первично-резистентным течением ($n = 4$) либо системным рецидивом заболевания ($n = 15$) с поражением костного мозга ($n = 10$) и/или множественными очагами поражения костей ($n = 8$). На момент гаплогенотипизации у 9 пациентов зафиксирован

полный, у 7 – частичный ответ, в 3 случаях удалось достигнуть стабилизации заболевания. При наличии 2 гаплогенотипизированных доноров (родственники первого порядка) и более предпочтение отдавалось донору с KIR-несовместимостью в направлении «трансплантат против хозяина» ($n = 8$, 42%). Для оценки совместимости по KIR-антигенам использовали онлайн-программу IPD KIR Calculator (Release 2.0.0; июнь 2018 г.). В случае полного или хорошего частичного ответа на момент гаплогенотипизации использовали режим Flu-Mel (флударабин 150 мг/м², мелфалан 140 мг/м²). При сохранении I-MIBG-позитивной остаточной опухоли и/или поражении костного мозга при рецидиве в анамнезе использовали режим Bu-Fly (флударабин 150 мг/м², бусульфид 12 мг/кг). В ряде случаев трансплантат подвергался позитивной (CD34⁺, $n = 1$) либо негативной (CD3⁺19⁺, $n = 7$; TCR $\alpha\beta$, $n = 2$) иммуномагнитной селекции (ИМС) с помощью аппарата CliniMACS (Miltenyi Biotec). В остальных случаях ($n = 9$) использовали профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) на основе посттрансплантационного циклофосфана (ПТЦф). Все пациенты получали базисную иммуносупрессивную терапию на основе циклоспорина А ($n = 6$) либо такролимуса ($n = 13$) с Д-1 в группе ИМС и с Д+5 в группе ПТЦф. Дополнительно в режим профилактики РТПХ входили микофенолата мофетил ($n = 5$), сиролimus ($n = 9$) или их комбинация ($n = 5$). После гаплогенотипизации у большинства (16/19) пациентов использовали дополнительные методы терапии в связи с выявлением отрицательной динамики со стороны основного заболевания ($n = 9$) либо в превентивном порядке ($n = 7$). Применялись меры локального контроля ($n = 5$), терапия по схеме RIST ($n = 5$), таргетная терапия (дазатиниб, $n = 2$; кризотиниб, $n = 1$), иммуноадаптивная терапия (инфузии лимфоцитов донора, $n = 2$; инфузии донорских NK-клеток с экспансией *in vivo*, $n = 3$), иммунотерапия (антитела к GD2, $n = 1$; ингибиторы иммунных контрольных точек, $n = 3$).

При обработке результатов использовали стандартные пакеты статистических программ Statistica 10.0, GraphPad Prism 6.01. Анализ выживаемости осуществляли методом Каплана–Мейера, при определении статистической достоверности различий использовали тест log-rank. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Учитывая крайне неблагоприятный прогноз пациентов с первичной резистентностью и рецидивом заболевания, а также различия в тактике консолидации ремиссии в исследуемых группах, в качестве основного критерия эффективности использовали оценку медианы БСВ с момента начала терапии до смерти пациента или выявления рецидива/прогрессирования заболевания. Кроме того, для анализа сравнительного влияния на БСВ отдельных клинических и биологиче-

Таблица 3

БСВ и ответ на лечение у пациентов, получавших терапию 2-й линии и комбинированную химио- и таргетную терапию

Table 3

Event-free survival (EFS) and response to treatment in patients who received 2nd-line treatment versus chemotherapy in combination with targeted therapy

Режим терапии Treatment regimen	Медиана БСВ, мес Median EFS, months	Клинический эффект, % Clinical effect, %	Полный ответ, % Complete response, %	Частичный ответ, % Partial response, %	Стабилизация, % Stable disease, %
2-я линия 2 nd -line treatment	2,5 (1–11)	60	5	15	40
RIST	8 (1–76)	85	14	31	40

Рисунок 1

БСВ (А) и ОВ (Б) пациентов, получавших терапию 2-й линии и комбинированную химио-и таргетную терапию

Figure 1

EFS (A) and overall survival (OS) (B) in patients who received 2nd-line treatment versus chemotherapy in combination with targeted therapy

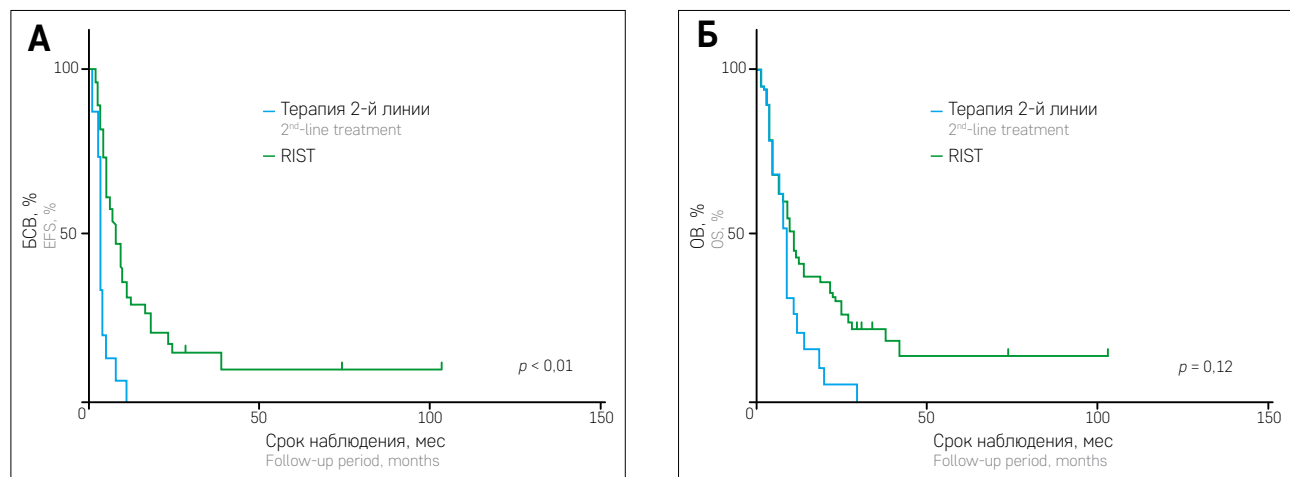
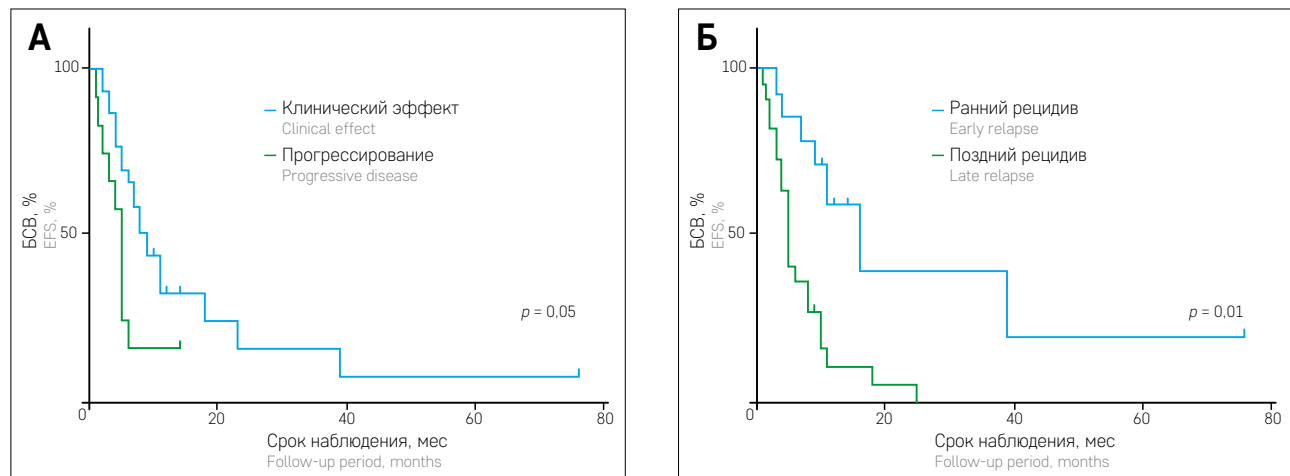


Рисунок 2

БСВ в группе RIST в зависимости от ответа на терапию 2-й линии и сроков развития предшествующего рецидива

Figure 2

EFS in the RIST arm according to the type of response to 2nd-line treatment and time of previous relapse



ческих факторов выполнен многофакторный анализ с помощью регрессионной модели Кокса. Оценку токсичности терапии производили с помощью стандартных международных критериев CTCAE Version 5.0 (27 ноября 2017 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В общей группе клинический эффект (ответ либо стабилизация заболевания) был зафиксирован у 79%

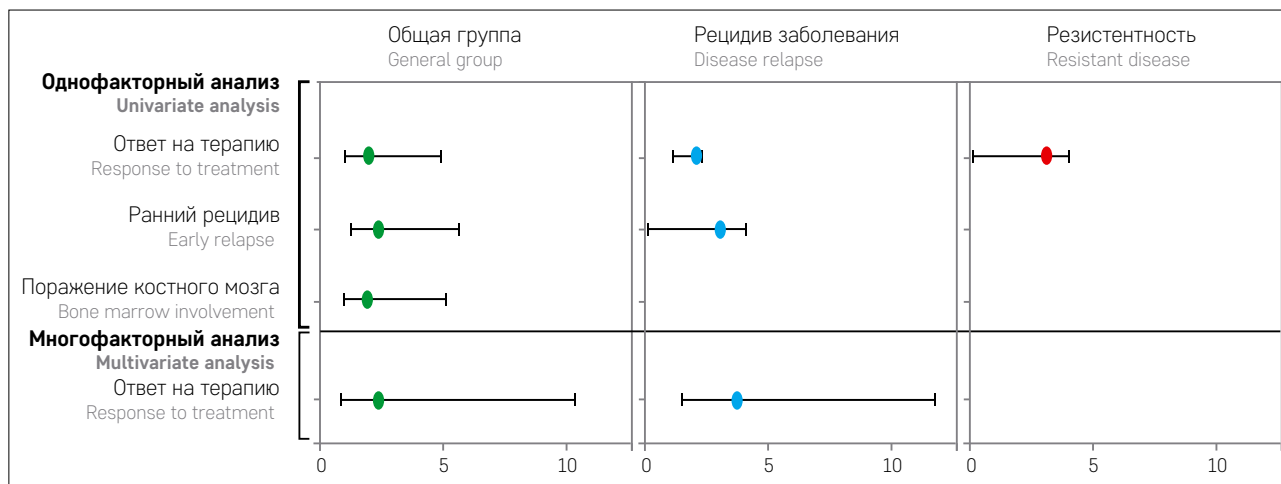
пациентов. Медиана БСВ в группе терапии 2-й линии составила 2,5 (1–11) мес. Клинический эффект в этой группе наблюдался у 12/20 (60%) пациентов. Медиана БСВ в группе пациентов RIST составила 8 (1–76) мес, клинический эффект достигнут в 49/58 (85%) случаев. Кроме того, в этой группе чаще наблюдались полный (8/58, 14%) и хороший частичный (18/58, 31%) ответы на терапию. В группе терапии 2-й линии полный ответ был выявлен у 1 (5%), а частичный – у 3 (15%) пациентов.

Рисунок 3

Факторы риска, влияющие на вероятность прогрессирования в общей группе пациентов, получивших терапию по схеме RIST, а также в подгруппах больных с первичной резистентностью и рецидивом заболевания

Figure 3

Risk factors influencing the likelihood of progression in the general group of patients who received therapy according to the RIST regimen and in the subgroups of patients with primary resistant disease and relapsed patients



Данные о частоте и глубине ответов приведены в таблице 3.

При сравнении БСВ (рисунок 1А) и общей выживаемости (ОВ) (рисунок 1Б) пациентов, получавших терапию 2-й линии и RIST, выявлены статистически достоверные различия в БСВ, но не в ОВ.

Длительность ответа на терапию по схеме RIST в наибольшей степени зависела от статуса пациента на момент начала лечения. При прогрессировании на фоне предшествующих линий терапии медиана БСВ составила 4 (1–14) мес. В том случае, когда на фоне предшествующей терапии была достигнута, по крайней мере, стабилизация, медиана БСВ составила 8 (3–76) мес ($p = 0,05$) (рисунок 2А). Кроме того, в группе пациентов с рецидивом длительность ответа в значительной степени зависела от срока рецидива: 10 (3–76) мес у пациентов с поздним и 5 (1–25) мес у пациентов с ранним ($p < 0,01$) рецидивом (рисунок 2Б).

При однофакторном анализе причин, влияющих на выживаемость пациентов, получивших терапию по схеме RIST, методом регрессии Кокса факторами, оказывающими статистически достоверное влияние на прогноз, стали достижение клинического эффекта на фоне предыдущих линий терапии (отношение рисков (ОР) = 2,04; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,059–3,927; $p = 0,03$), выявление поражения костного мозга (ОР = 1,99; 95% ДИ: 0,967–4,107; $p = 0,05$) и развитие рецидива в течение 1 года после завершения терапии (ОР = 2,42; 95% ДИ: 1,296–4,573; $p < 0,01$). Для группы пациентов с рецидивом заболевания статистически значимыми факторами были срок развития рецидива (ОР = 3,14; 95% ДИ: 0,098–1,045; $p = 0,02$) и достижение клинического эффекта на фоне предшествующих линий терапии (ОР = 2,21; 95% ДИ: 0,062–2,731; $p = 0,02$). Второй из этих факторов был прогностически значимым и в группе

пациентов с первично-резистентными формами заболевания (ОР = 3,23; 95% ДИ: 0,028–1,146; $p = 0,03$). При многофакторном анализе в общей группе сохраняет статистическую достоверность клинический ответ на предыдущие линии терапии (ОР = 2,36; 95% ДИ: 0,853–8,838; $p = 0,05$). Тот же признак оказывает влияние в группе пациентов с рецидивом (ОР = 3,76; 95% ДИ: 1,499–9,460; $p < 0,01$) (рисунок 3).

Используемые схемы терапии характеризовались приемлемой токсичностью. У пациентов, получивших 2-ю линию терапии, основной была гематологическая токсичность. Анемия, нейтропения и тромбоцитопения III степени зафиксированы у 7 (35%) из 20 пациентов. В группе RIST гематологическая токсичность III степени развивалась реже (11/58, 19% пациентов), а на 2-м месте по частоте была диарея III–IV степени (5/58, 9% пациентов).

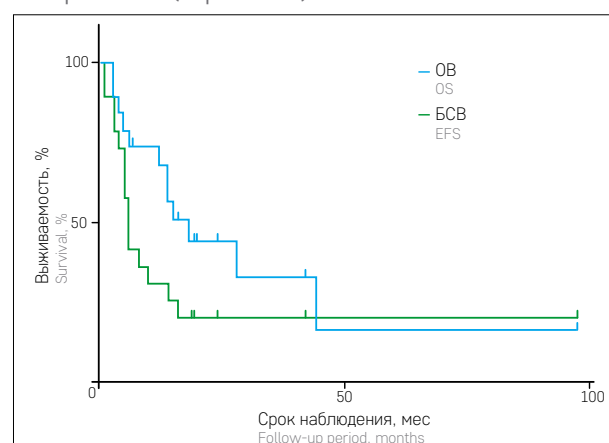
В группе реципиентов гапло-ТГСК медиана БСВ составила 15 мес, а двухлетние ОВ и БСВ – 44% и

Рисунок 4

ОВ и БСВ пациентов после гапло-ТГСК

Figure 4

OS and EFS after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT)



21% соответственно (рисунок 4). В настоящий момент живы 7 из 19 пациентов, ответ сохраняется у 4. Следует отметить, что у 3 пациентов с первично-резистентными формами заболевания, находившихся на момент выполнения гапло-ТГСК в стабилизации ($n = 1$) или частичном ответе на предшествующую терапию ($n = 2$), наблюдался длительный ответ (16, 42 и 97 мес). Все пациенты с рецидивом заболевания, у которых не отмечалось полного ответа по данным сцинтиграфии с I-MIBG либо сохранялось остаточное поражение костного мозга, умерли в результате прогрессирования заболевания. У 13 из 14 пациентов с локальным ($n = 1$) или системным ($n = 13$) рецидивом возврат заболевания развился в течение 1 года после гапло-ТГСК. В 11 из 14 случаев системный рецидив развился в течение первых 6 мес. Только в 1 случае наблюдался поздний рецидив, что, вероятно, связано с превентивной иммуноадаптивной терапией. Достоверных различий в медиане БСВ в зависимости от используемого режима профилактики РТПХ (ИМС против ПТЦф) и совместимости по KIR-системе в паре донор–реципиент выявлено не было.

Медиана сроков приживления в группе ИМС составила 17 (8–23) дней, а в группе ПТЦф – 23 (14–40) дня. Процедура гапло-ТГСК характеризовалась приемлемой токсичностью. Острая РТПХ III–IV степени зафиксирована у 4 (21%) из 19 пациентов, токсические осложнения III–IV степени – у 3 (16%) из 19. Во всех случаях, кроме одного, осложнения поддавались лечению. В 11 из 12 случаев смерть пациентов была связана с прогрессированием основного заболевания, и только в 1 случае причиной смерти стали инфекционные осложнения, развившиеся на фоне первичного неприживления трансплантата. В группе ИМС острая РТПХ III–IV степени развивалась чаще ($n = 4$), чем в группе ПТЦф ($n = 0$). В последней у 3 пациентов развился геморрагический цистит III степени (данных осложнений не отмечено в группе ИМС).

У всех пациентов с длительным ответом, кроме одного, после гапло-ТГСК проводилась дополнительная терапия. Также дополнительные методы лечения применялись у пациентов с рецидивом или прогрессированием заболевания после гапло-ТГСК. У 5 пациентов с рецидивом повторно использована терапия по схеме RIST. При этом кратковременный (длительностью 4–12 мес) ответ отмечался в 4 из 5 случаев, а терапия характеризовалась приемлемой токсичностью даже у реципиентов гапло-ТГСК. Ответов на таргетную терапию не отмечалось. Инфузии лимфоцитов донора у 2 пациентов с рецидивом после гапло-ТГСК не позволили достичь контроля заболевания и были ассоциированы с развитием острой РТПХ. На фоне иммуноадаптивной

терапии с введением донорских NK-клеток и последующей экспансией *in vivo* в 2 из 3 случаев удалось достичь длительной стабилизации заболевания. Другие методы посттрансплантационной иммунотерапии (ингибиторы иммунных контрольных точек, антитела к GD2) позволили достичь ответа длительностью от 3 до 36 мес у 3 пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на сохранение положительных тенденций и постепенное улучшение результатов лечения детей с НБ [2, 3], проблема первичной резистентности и рецидивов заболевания остается нерешенной. В рамках описанных крупных когорт GPOH (Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie) [2] и COG (Children Oncology Group) [5] 10–20% пациентов группы высокого риска не отвечают на индукционную терапию. Кроме того, наш собственный опыт выполнения ауто-ТГСК свидетельствует о том, что ответ на терапию (в том числе ответ по данным сцинтиграфии с I-MIBG) входит в число наиболее значимых прогностических критериев у пациентов группы высокого риска [7]. Прогноз у пациентов с рецидивом в значительной степени зависит от исходных факторов риска и объема поражения при рецидиве [4]. Тем не менее анализ результатов лечения 8800 пациентов, включенных в регистр INRG (International Neuroblastoma Risk Group), свидетельствует о том, что большинство пациентов с рецидивом исходно относились к группе высокого риска [10]. При долгосрочной ОВ в общей когорте пациентов с рецидивом в 20% в подгруппе с исходно неблагоприятными факторами риска ОВ не превышала 8%, а при выявлении амплификации *MYCN* – 4%. Большинство этих пациентов развили рецидив в сроки от 6 до 18 мес с момента завершения терапии. По данным национальных регистров, долгосрочная выживаемость у пациентов с системным рецидивом не превышает 2–3% [9, 11]. В описанную нами группу включали пациентов, не ответивших на одну или несколько линий терапии либо развивших системный рецидив заболевания, т. е. пациентов с максимально неблагоприятным прогнозом.

В настоящий момент единой тактики лечения пациентов с первичной резистентностью и рецидивом НБ не существует. В большинстве случаев системный характер заболевания и/или особенности локализации опухоли делают необходимым проведение системной терапии. Большинство используемых режимов терапии 2-й линии основаны на применении ингибиторов топоизомеразы I типа, часто в комбинации с алкилирующими препаратами, в том числе темозоломидом [19, 20]. Данных о сравнительной эффективности и токсичности различных

режимов крайне мало, а в различных когортах пациентов число ответов может варьировать от 5 до 70% [21]. В рамках предложенной нами выборки использовались как режимы на основе топотекана, так и режимы, включающие в себя иринотекан. Тем не менее следует отметить, что в последние годы чаще используется режим, сочетающий иринотекан и темозоломид в связи с его относительно благоприятным профилем токсичности [20]. Учитывая крайне неблагоприятный прогноз, при оценке эффективности лечения основным критерием обычно служит медиана БСВ [12]. В рамках метаанализа исследований II фазы групп ITCC/SIOPEN (Innovative Therapies for Children with Cancer/SIOP European Neuroblastoma Research Network), оценивающих эффективность нескольких режимов химиотерапии 2-й линии, медиана БСВ у пациентов с первично-резистентными формами и рецидивом заболевания составила $6,4 \pm 1,0$ мес [13]. Для пациентов с первично-резистентным течением заболевания была характерна большая длительность ответа ($12,5 \pm 6,8$ мес), чем для пациентов с рецидивом заболевания ($5,7 \pm 1,0$ мес). В нашей группе пациентов, получавших терапию 2-й линии, результаты оказались хуже (медиана БСВ – 2,5 мес), что может быть связано с небольшим размером и гетерогенностью исследованной когорты. Метаанализ исследований I и II фазы группы COG также не позволяет говорить о наличии потенциально эффективных методов лечения. Учитывая крайне неблагоприятный прогноз у пациентов, в качестве критерия эффективности терапии использована медиана времени до прогрессирования. При этом 4-летняя БСВ в рамках общей когорты пациентов с первичной резистентностью и рецидивом составила 6%, ОВ – 15%, а медиана времени до прогрессирования – 58 дней [12].

Учитывая тот факт, что пациенты, получающие терапию, ранее не ответили на полихимиотерапию 1-й линии либо у них развился рецидив после предшествующей комплексной терапии, включающей в себя высокодозную полихимиотерапию с ауто-ТГСК, определенный интерес представляют подходы, не основанные на дозоинтенсивности, в частности использование таргетной терапии. В уже упомянутый метаанализ результатов группы COG [12] был включен ряд исследований, направленных на определение эффективности таргетных препаратов. Тем не менее с учетом ранней фазы исследований большая часть препаратов применялась в режиме монотерапии и не продемонстрировала существенной эффективности. Вероятно, больший интерес представляют схемы, объединяющие химио- и таргетную терапию. В нашем случае использован режим RIST, включающий в себя иринотекан, темозоломид, дазатиниб и сиролimus. Потенциальная эффективность дазатиниба связана с его способностью ингибировать сигнальные пути

EGFR и c-Kit [22], активация которых характерна для пациентов с распространенными стадиями НБ и часто ассоциирована с амплификацией MYCN [23]. Кроме того, вероятно, играет роль его способность ингибировать сигнальный путь Scr, который представляет собой привлекательную мишень у пациентов с более агрессивным течением заболевания [24]. Ингибиторы mTOR также способны ингибировать продукты экспрессии MYCN [25], а в отдельных доклинических исследованиях продемонстрирован их синергизм с ингибиторами c-Kit [26]. Кроме того, комбинация ингибиторов c-Kit и mTOR способна подавлять активность компонентов сигнальных путей AKT2 и MAPK, задействованных в формировании химиорезистентности [27]. Данный факт может объяснять эффективность лечения по схеме RIST в рамках исследованной когорты у ряда пациентов, не ответивших на предшествующие режимы терапии. Дазатиниб и сиролimus обладают приемлемым профилем токсичности у детей [28, 29], что позволяет использовать их в рамках схем комбинированной терапии. Потенциальной гематологической токсичности дазатиниба [22] можно избежать при использовании интермиттирующего режима приема [30]. В описанной нами когорте отмечается меньшая, чем у режимов 2-й линии, гематологическая токсичность режима RIST, что может быть связано с 2 факторами: сравнительно низкой гематологической токсичностью иринотекана по сравнению с топотеканом, который входил в ряд схем 2-й линии, и большим временным промежутком между химиотерапевтическими элементами схемы RIST. Наблюдаемая при использовании RIST диарея связана с использованием иринотекана. Она хорошо поддается контролю и не относится к жизнеугрожающим осложнениям. Эффективность схемы RIST ранее продемонстрирована в когорте из 21 пациента группы высокого риска с первичной резистентностью ($n = 8$) или рецидивом ($n = 13$) [15]. Клинический эффект наблюдался у 90% пациентов, при этом у 12 (57%) зафиксирован полный и у 3 (14%) – частичный ответ с медианой БСВ 20 мес. Кроме того, терапия характеризовалась приемлемой токсичностью. Меньшая эффективность RIST в описанной нами группе может объясняться преобладанием в ней пациентов с ранним химиорезистентным рецидивом. Тем не менее достигнутая медиана БСВ в 8 мес сопоставима с результатами терапии в исследованиях II фазы [13]. Описаны также отдельные клинические случаи, демонстрирующие эффективность RIST у пациентов с химиорезистентным рецидивом заболевания [31]. В анализируемой нами когорте в ряде случаев также удавалось добиться ответа при резистентности к предшествующим линиям терапии. Несмотря на то, что в рамках исследованной группы клиническая эффективность RIST

выше, чем у стандартных режимов терапии 2-й линии, окончательные выводы о сравнительной эффективности этих режимов сделать невозможно в связи с ретроспективным характером исследования. Ответ на этот вопрос можно получить после публикации результатов рандомизированного исследования SIOOPEN (NCT01467986). Тем не менее, учитывая сопоставимую с другими режимами терапии токсичность RIST в исследованной группе, можно рассматривать эту схему как приемлемую альтернативу существующим режимам химиотерапии 2-й линии. К числу преимуществ режима RIST в рамках данного исследования можно также отнести большую медиану БСВ по сравнению со схемами терапии 2-й линии, что позволяет более эффективно планировать дальнейшие меры лечения. Тем не менее наши результаты не позволяют говорить о возможном излечении пациентов, получивших RIST, что определяет необходимость дальнейшей консолидации эффекта.

Выбор эффективного режима консолидации для пациентов с первично-резистентными формами и рецидивом НБ представляет собой отдельную проблему. Данные об эффективности ауто-ТГСК спорные в связи с малым числом и селекцией пациентов, получивших данный вид терапии [4], что делает ее преимущество перед низкодозной метрoномной терапией неочевидным [14]. Терапия высокими дозами ^{131}I -MIBG позволяет добиться эффекта у трети пациентов, но в большинстве случаев ответ относительно кратковременный [32], что тем не менее позволяет использовать этот метод в качестве одного из этапов лечения [16, 33]. Учитывая данные об эффективности специфических антител к GD2 у пациентов с рецидивом в режиме монотерапии [34] и в комбинации с химиотерапией [35], потенциальный интерес представляют другие методы иммунотерапии, в том числе аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. К числу преимуществ можно отнести также потенциальную возможность ее применения в качестве «платформы» для дальнейшего лечения. В связи с возможной ролью NK-клеток в формировании иммунного ответа против опухоли [36] большая часть трансплантаций выполнялась от гаплоидентичного донора. Первый опыт в рамках гапло-ТГСК с модификацией трансплантата продемонстрировал приемлемую токсичность и потенциальную эффективность подхода [37]. В дальнейшем в рамках 2 проспективных исследований I/II фазы в когорте из 26 пациентов с первичной резистентностью ($n = 5$) и системным ($n = 20$) либо локальным ($n = 1$) рецидивом при медиане наблюдения 8 лет были достигнуты 5-летние БСВ и ОВ в 19% и 23% соответственно [16]. Это сопоставимо с результатами, полученными в рамках описанной нами группы, в которой 2-летние БСВ и ОВ составили 21% и 44% соответ-

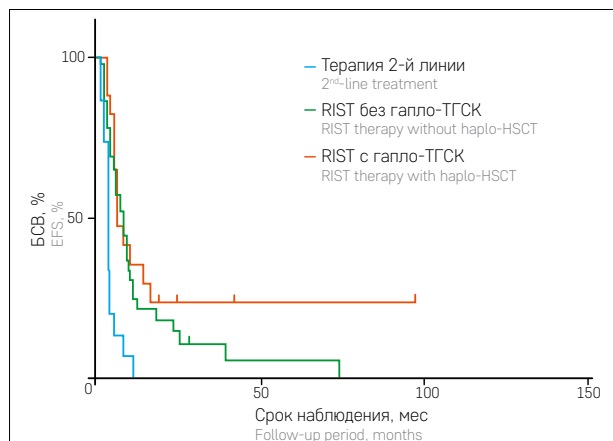
ственно. Учитывая то, что в ранее описанной когорте [16] только 2 из 20 рецидивов развились позднее, чем через 1 год после гапло-ТГСК, а в описанной нами группе в 11 из 14 случаев рецидив развился в течение первых 6 мес, дальнейшее существенное изменение значения БСВ маловероятно. Различия в значениях ОВ объясняются разницей в сроках наблюдения. Развитие локального рецидива после гапло-ТГСК с хорошим последующим ответом на терапию мы наблюдали только у 1 пациента. В остальных случаях при развитии системных рецидивов зафиксированы лишь временные ответы. В описанной Т. Illhardt и соавт. когорте предшествующий ответ на терапию оказывал решающее влияние на эффективность гапло-ТГСК [16]. В описанной нами группе эта зависимость сохранялась для пациентов с рецидивом заболевания. У пациентов с первичной резистентностью в 2 случаях наблюдается длительный (42 и 97 мес) ответ. Описание одного из этих случаев уже было опубликовано ранее [38]. Отличительной особенностью описанной нами выборки стало применение режимов профилактики РТПХ на основе ПТЦф. В подавляющем большинстве описанных случаев при гапло-ТГСК у пациентов с НБ использовалась модификация трансплантата с помощью ИМС [16, 37, 39, 40] либо применение немодифицированного трансплантата без использования ПТЦф [33], что было связано с предполагаемой ролью KIR-несовместимых NK-клеток в развитии эффекта «трансплантат против опухоли». Опубликованы лишь единичные описания клинических случаев пациентов с НБ, которым проводилась трансплантация с использованием ПТЦф [41, 42]. Тем не менее в описанной нами когорте не было выявлено различий в выживаемости между группами ИМС и ПТЦф, а также в зависимости от совместимости по KIR-системе в паре донор-реципиент. Кроме того, режим с использованием ПТЦф характеризовался меньшей частотой тяжелых форм острой РТПХ, а различия в медиане сроков приживания были незначительными. Дополнительным аргументом в пользу возможности применения режимов на основе ПТЦф могут послужить результаты исследования Т. Illhardt и соавт. [16], согласно которым не было выявлено различий в эффективности гапло-ТГСК в зависимости от совместимости по KIR и числу NK-клеток в трансплантате. Таким образом, гапло-ТГСК может выступать в качестве эффективной «терапии спасения» у ряда пациентов, достигших хорошего ответа на химиотерапию или комбинированную химио- и таргетную терапию. При отдельном сравнении групп пациентов, получивших терапию 2-й линии, RIST без дальнейшей консолидации или пациентов, ответивших на RIST и получивших в дальнейшем гапло-ТГСК, в нашей когорте видно преимущество последнего подхода (рисунки 5). Фактически,

Рисунок 5

БСВ пациентов с первично-резистентными формами и рецидивом НБ, получивших терапию 2-й линии, RIST и RIST с последующей гапло-ТГСК

Figure 5

EFS in patients with primary resistant disease and relapsed neuroblastoma who underwent 2nd-line treatment vs RIST therapy vs RIST therapy followed by haplo-HSCT



из всех рассмотренных подходов только данная тактика была потенциально куративной.

Учитывая сохранение высокого риска раннего рецидива при значительном числе ответов на гапло-ТГСК, остается открытым вопрос об оптимальной посттрансплантационной терапии. В рамках нашего исследования все пациенты, кроме одного, с длительным ответом на гапло-ТГСК получали дополнительную терапию. Существуют единичные свидетельства потенциальной эффективности инфузий лимфоцитов донора [39]. Тем не менее в описанной нами группе, как и в других крупных когортах [16], этот метод не продемонстрировал эффективности. Описаны единичные успешные случаи посттрансплантационной иммуноадаптивной терапии с использованием донорских NK-клеток после *in vivo* [36] и *ex vivo* [17] экспансии. Наш небольшой клинический опыт свидетельствует о том, что этот метод обладает ограниченной эффективностью. Кроме того, экспансия *ex vivo* технически сложна, а при экспансии *in vivo* результаты не всегда воспроизводимы, так как ее эффективность зависит от целого ряда факторов. Потенциально эффективным методом может стать использование специфических антител к GD2. Так, в рамках исследования I/II фазы в когорте из 56 пациентов с первым или вторым

системным рецидивом НБ, получивших после достижения полного или частичного ответа гапло-ТГСК с последующим введением антител к GD2 (6 циклов) в сочетании с интерлейкином-2, 3-летняя ОВ и БСВ составили 58% и 45% соответственно [18]. Терапия характеризовалась приемлемой токсичностью. В описанной нами выборке специфические антитела получил только 1 пациент, достигший впоследствии длительного ответа.

ВЫВОДЫ

Большинство используемых схем терапии у пациентов с первично-резистентными формами и рецидивом НБ направлено на временный контроль заболевания. Сочетание химио- и таргетной терапии (схема RIST) обладает приемлемой токсичностью и приводит к более длительным ответам у большего числа пациентов. Наш опыт свидетельствует о том, что применение более интенсивного подхода, подразумевающего выполнение в качестве консолидации гапло-ТГСК позволяет добиться длительного ответа у 20% пациентов. Более интенсивное использование посттрансплантационной терапии способно улучшить результаты лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kazantsev I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3818-6213>
 Gevorgyan A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>
 Yukhta T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5979-9182>
 Tolkunova P.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2296-0358>
 Zvyagintseva D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7435-4616>
 Kozlov A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>
 Golenkova M.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8227-8257>
 Babenko E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1959-9063>
 Kuga P.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9765-5673>
 Shvetsov A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7173-7673>
 Nikolaev I.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8589-4618>
 Morozova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9605-485X>
 Safonova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4536-1152>
 Punanov Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0445-8452>
 Zubarovskaya L.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
 Afanasyev B.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Литература

1. Мень Т.Х., Поляков В.Г., Алиев М.Д. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России. Онкопедиатрия 2014; (1): 7–13.
2. Berthold F., Spix C., Katsch P., Lampert F. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Paediatr Drugs* 2017; 19 (6): 577–93. DOI: 10.1007/s40272-017-0251-3
3. Smith M.A., Alterkruse S.F., Adamson P.C., Reaman G.H., Seibel N.L. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014; 120 (16): 2497–506. DOI: 10.1002/cncr.28748.
4. Simon T., Berthold F., Borkhardt A., Kremens B., De Carolis B., Hero B. Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: results of German trials. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56 (4): 578–83. DOI: 10.1002/pbc.22693
5. Matthay K.K., Reynolds C.P., Seeger R.C., Shimada H., Adkins E.S., Haas-Kogan D., et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (7): 1007–13. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.8925
6. Хижников А.В., Казанцев А.П. Лечение пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Онкопедиатрия 2017; 4 (2): 131–40. DOI: 10.15690/onco.v4i2.1707
7. Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Андреева Т.В. и др. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИ ДОГИТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018; 5 (4): 11–20. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-4-11-20
8. Cole K.A., Maris J.M. New Strategies in Refractory and Recurrent Neuroblastoma: Translational Opportunities to Impact Patient Outcome. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (9): 2423–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1409
9. Garaventa A., Parodi S., De Bernardi B., Dau D., Manzitti C., Conte M., et al. Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. *Eur J Cancer* 2009; 45 (16): 2835–42. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.06.010
10. London W.B., Castel V., Monclair T., Ambros P.F., Pearson A.D., Cohn S.L., et al. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *J Clin Oncol* 2011; 29 (24): 3286–92. DOI: 10.1200/JCO.2010.34.3392
11. Basta N.O., Halliday G.C., Makin G., Birch J., Feltbower R., Bown N., et al. Factors associated with recurrence and survival length follow in relapse in patients with neuroblastoma. *Br J Cancer* 2016; 115 (9): 1048–57. DOI: 10.1038/bjc.2016.302
12. London W.B., Bagatell R., Weigel B.J., Fox E., Guo D., Van Ryn C., et al. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. *Cancer* 2017; 123 (24): 4914–23. DOI: 10.1002/cncr.30934
13. Moreno L., Rubie H., Varo A., Le Deley M.C., Amoroso L., Chevance A., et al. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: A meta-analysis of ITCC/SIOPEN European phase II clinical trials. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (1): 25–31. DOI: 10.1002/pbc.26192
14. Berthold F., Hömberg M., Proleskovskaya I., Mazanek P., Belogurova M., Ernst A., et al. Metronomic therapy has low toxicity and is as effective as current standard treatment for recurrent high-risk neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2017; 34 (5): 308–19. DOI: 10.1080/08880018.2017.1373314
15. Corbacioglu S., Steinbach D., Lode H.N., Gruhn B., Fruehwald M., Broeckelman Meinolf Suttrop M., et al. The RIST design: a molecularly targeted multimodal approach for the treatment of patients with relapsed and refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl; abstr 10017). DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.10017
16. Illhardt T., Toporski J., Feuchtinger T., Turkiewicz D., Teltschik H.M., Ebinger M., et al. Haploidentical Stem Cell Transplantation for Refractory/Relapsed Neuroblastoma. *Biol Bone Marrow Transplant* 2018; 24 (5): 1005–12. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.805
17. Choi Y.B., Son M.H., Cho H.W., Ma Y., Lee J.W., Kang E.S., et al. Safety and immune cell kinetics after donor natural killer cell infusion following haploidentical stem cell transplantation in children with recurrent neuroblastoma. *PLoS One* 2019; 14 (12): e0225998. DOI: 10.1371/journal.pone.0225998
18. Lang P., Flaadt T., Ebinger M., Schlegel P., Lode H., Ladenstein R., et al. Haploidentical stem cell transplantation and subsequent immunotherapy with antiGD2 antibody for patients with relapsed metastatic neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2019; 7 (2s): abstract A013. DOI: 10.1158/2326-6074.CRICIMTEA-TIAACR18-A013
19. Di Giannatale A., Dias-Gastellier N., Devos A., Mc Hugh K., Boubaker A., Courbon F., et al. Phase II study of temozolomide in combination with topotecan (TOTEM) in relapsed or refractory neuroblastoma: a European Innovative Therapies for Children with Cancer-SIOP-European Neuroblastoma study. *Eur J Cancer* 2014; 50 (1): 170–7. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.08.012
20. Bagatell R., London W.B., Wagner L.M., Voss S.D., Steward C.F., Maris J.M., et al. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (2): 208–13. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.7107
21. Herd F., Basta N.O., McNally R.J.Q., Tweedle D.A. A systematic review of re-induction chemotherapy for children with relapsed high-risk neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2019; 111: 50–58. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.12.032
22. Galanis A., Levis M. Inhibition of c-Kit by tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica* 2015; 100 (3): e77–9. DOI: 10.3324/haematol.2014.117028
23. Vitali R., Cesi V., Nicotra M.R., McDowell H.P., Donfrancesco A., Mannarino O., et al. c-Kit is preferentially expressed in MYCN-amplified neuroblastoma and its effect on cell proliferation is inhibited in vitro by STI-571. *Int J Cancer* 2003; 106 (2): 147–52. DOI: 10.1002/ijc.11187
24. Grasso S., Cangelosi D., Chapelle J., Alzona M., Centonze G., Lamolinara A., et al. The SRCIN1/p140Capadaptor protein negatively regulates the aggressiveness of neuroblastoma. *Cell Death Differ* 2020; 27 (2): 790–807. DOI: 10.1038/s41418-019-0386-6
25. Johnsen J.I., Segerström L., Orrego A., Elfman L., Henriksson M., Kågedal B., et al. Inhibitors of mammalian target of rapamycin downregulate MYCN protein expression and inhibit neuroblastoma growth *in vitro* and *in vivo*. *Oncogene* 2008; 27 (20): 2910–22.
26. Corbacioglu S., Kilic M., Westhoff M.A., Reinhardt D., Fulda S., Debatin K.M. Newly-identified c-KIT receptor tyrosine kinase ITD in childhood AML induces ligand-independent growth and is responsive to a synergistic effect of imatinib and rapamycin. *Blood* 2006; 108 (10): 3504–13. DOI: 10.1182/blood-2006-05-021691

27. Kim K.W., Kim J.Y., Qiao J., Clark R.A., Powers C.M., Correa H., et al. Dual-Targeting AKT2 and ERK in cancer stem-like cells in neuroblastoma. *Oncotarget* 2019; 10 (54): 5645–59. DOI: 10.18632/oncotarget.27210
28. Aplenc R., Blaney S.M., Strauss L.C., Balis F.M., Shusterman S., Ingle A.M., et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium. *J Clin Oncol* 2011; 29 (7): 839–44. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.7231
29. Bagatell R., Norris R., Ingle A.M., Ahern C., Voss S., Fox E., et al. Phase I trial of temsirolimus in combination with irinotecan and temozolomide in children, adolescents and young adults with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (5): 833–9. DOI: 10.1002/pbc.24874
30. La Rosée P., Martiat P., Leitner A., Klag T., Müller M.C., Erben P., et al. Improved tolerability by a modified intermittent treatment schedule of dasatinib for patients with chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to imatinib. *Ann Hematol* 2013; 92 (10): 1345–50. DOI: 10.1007/s00277-013-1769-2
31. Indolfi P., Corbacioglu S., Perrotta S., Rossi F., Marte A., Pota E., et al. Targeted molecular therapy (modified RIST regimen) in relapsed high risk stage IV neuroblastoma: two cases report. *Theory Clin Pract Pediatr* 2018; 2 (1): 1–3. DOI: 10.25082 /TCPP.2018.01.002
32. Zhou M.J., Doral M.Y., DuBois S.G., Villablanca J.G., Yanik G.A., Matthay K.K. Different outcomes for relapsed versus refractory neuroblastoma after therapy with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (¹³¹I)-MIBG. *Eur J Cancer* 2015; 51 (16): 2465–72. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.023
33. Lee J.W., Kang E.S., Sung K.W., Yi E., Lee S.H., Yoo K.H., et al. Incorporation of high-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine treatment into killer immunoglobulin-like receptor/HLA-ligand mismatched haploidentical stem cell transplantation for children with neuroblastoma who failed tandem autologous stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (6). DOI: 10.1002/pbc.26399
34. Mueller I., Ehler K., Endres S., Pill L., Siebert N., Kietz S., et al. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO. *MAbs* 2018; 10 (1): 55–61. DOI: 10.1080/19420862.2017.1402997
35. Mody R., Yu A.L., Naranjo A., Zhang F.F., London W.B., Shulkin B.L., et al. Irinotecan, Temozolomide and Dinutuximab with GM-CSF in Children With Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2020; JCO2000203. DOI: 10.1200/JCO.20.00203. [Epub ahead of print]
36. Kanold J., Paillard C., Tchirkov A., Lang P., Kelly A., Halle P., et al. NK cell immunotherapy for high-risk neuroblastoma relapse after haploidentical HSCT. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (4): 739–42. DOI: 10.1002/pbc.24030
37. Lang P., Pfeiffer M., Müller I., Schumm M., Ebinger M., Koscielniak E., et al. Haploidentical stem cell transplantation in patients with pediatric solid tumors: preliminary results of a pilot study and analysis of graft versus tumor effects. *Klin Padiatr* 2006; 218 (6): 321–6.
38. Толкунова П.С., Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Козлов А.В., Морозова Е.В. и др. Длительная стабилизация заболевания после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с рецидивом нейробластомы. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018; 5 (1): 68–72. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-1-68-72
39. Toporski J., Garkavij M., Tennval J., Ora I., Gleisner K.S., Dykes J.H., et al. High-dose iodine-131-metaiodobenzylguanidine with haploidentical stem cell transplantation and posttransplant immunotherapy in children with relapsed/refractory neuroblastoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (9): 1077–85. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.05.007
40. Koh K.N., Im H.J., Kim H., Kim N., Choi E.S., Park C.J., et al. $\alpha\beta$ T-cell-depleted haploidentical hematopoietic cell transplantation and zoledronate/interleukin-2 therapy in children with relapsed, high-risk neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54 (2): 348–52. DOI: 10.1038/s41409-018-0305-3
41. Kohli S., Rastogi N., Nivargi S., Chopra Y.R., Thakkar S.D., Sen I.B., et al. MIBG followed by haploidentical stem cell transplant with post transplant cyclophosphamide in relapsed/refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2017; 34 (15s). DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e22002
42. Lloa N.J., Cooke K.R., Chen A.R., Gamper C.J., Klein O.R., Zambidis E.T., et al. Reduced-Intensity Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide for Solid Tumors in Pediatric and Young Adult Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017; 23 (12): 2127–36. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.08.012

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-141-151

Разработка метода диагностики синдрома Вискотта–Олдрича путем оценки экспрессии белка WASP с использованием проточной цитофлуориметрии

Д.Е. Першин, О.Б. Лодоева, М.С. Фадеева, И.В. Мерсиянова, А.Л. Хорева, И.С. Владимиров, К.А. Воронин, В.В. Бриллиантова, Т.В. Варламова, В.А. Ведмедская, Ю.А. Родина, Е.В. Райкина, М.А. Масчан, А.Ю. Щербина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Синдром Вискотта–Олдрича (СВО) является редким X-сцепленным первичным иммунодефицитом, характеризующимся микротромбоцитопенией, экземой, частыми инфекционными эпизодами, повышенным риском аутоиммунных проявлений и злокачественных новообразований. «Золотым стандартом» диагностики этого заболевания является выявление мутации в гене WAS. Данный ген кодирует белок WASP, являющийся регулятором цитоскелета и участвующий в передаче множества внутриклеточных сигналов. В настоящий момент отсутствует быстрый и надежный метод, позволяющий в кратчайшие сроки установить диагноз СВО. Ранняя диагностика у пациентов с подозрением на СВО позволяет не только своевременно инициировать поиск донора и начать подготовку к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), но также избежать развития тяжелых, жизнеугрожающих состояний в ожидании генетического подтверждения диагноза путем использования патогенетической терапии. На сегодняшний день проточная цитофлуориметрия является одним из ведущих лабораторных методов, позволяющих в течение нескольких часов получить информацию об экспрессии в клетках того или иного белка. В данной работе описана разработка надежной и быстрой лабораторной методики для диагностики СВО, основанной на проточной цитофлуориметрии. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование были включены 46 пациентов с подозрением на СВО в возрасте от 2 месяцев до 17 лет, обследованных в период с января 2018 г. по январь 2020 г. Из них у 35 человек диагноз был подтвержден выявлением дефекта гена WAS. В данной работе было рассчитано нормальное пороговое значение индекса экспрессии WASP, составляющее 7,07, показано, что чувствительность и специфичность данного метода в диагностике СВО составляют 100% и 93,1% соответственно, отмечена отрицательная корреляция тяжести СВО и индекса экспрессии белка WASP ($r = -0,63$). Также показана практическая значимость метода для определения линейного химеризма у пациентов с СВО после ТГСК. Метод оценки внутриклеточной экспрессии белка WASP с помощью проточной цитофлуориметрии у пациентов с подозрением на СВО является быстрым, высокочувствительным и высокоспецифичным, что позволяет максимально ускорить диагностику этого заболевания.

Ключевые слова: синдром Вискотта–Олдрича, экспрессия белка WASP, проточная цитофлуориметрия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, химеризм

Першин Д.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 141–151.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-141-151

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 02.04.2020

Принята к печати 06.05.2020

Контактная информация:

Першин Дмитрий Евгеньевич, младший научный сотрудник, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1. E-mail: dimprsh@icloud.com

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 02.04.2020

Accepted 06.05.2020

Development of flow cytometry assay for Wiskott–Aldrich syndrome diagnosis by WASP protein evaluation

D.E. Pershin, O.B. Lodoeva, M.S. Fadeeva, I.V. Mersiyanova, A.L. Khoreva, I.S. Vladimirov, K.A. Voronin, V.V. Brilliantova, T.V. Varlamova, V.A. Vedmedskaya, Yu.A. Rodina, E.V. Raykina, M.A. Maschan, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Dmitry E. Pershin, Junior Researcher,
Doctor of Medical Laboratory,
Laboratory of Hematopoietic stem cell
transplantation and Immunotherapy,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology, Immunology, Ministry
of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia, 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: dimprsh@icloud.com

Wiskott–Aldrich syndrome (WAS) is a rare X-linked primary immunodeficiency characterized by microplatelet thrombocytopenia, eczema, frequent infections and an increased risk of autoimmune disorders and malignant neoplasms. Mutation detection in WAS gene is the gold standard for diagnosis of this disorder. This gene encodes a WASP protein, which works as regulator of cell cytoskeleton and is involved in the transmission of many intracellular signals. Nowadays there is no rapid and reliable method that allows to confirm WAS in a short period of time. Early detection of WAS in patients enables initiation of a donor search and preparation for the HSCT procedure. It also helps to avoid the development of severe and life-threatening conditions during waiting for genetic confirmation of the diagnosis by using pathogenetic therapy. Currently flow cytometry is one of the leading laboratory methods that permits to get the information about the expression of a protein in several hours. The study below describes rapid and reliable based on flow cytometry assay for WAS diagnosis. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. The study included 46 patients with suspected WAS from 2 months to 17 years old. Patients were examined from January 2018 to January 2020. WAS gene defect was confirmed in 35 patients. It was calculated that normal threshold value for WASP expression is 7.07 with sensitivity and specificity 100% and 93.1% respectively. Besides negative correlation between WASP expression index and WAS clinical severity was shown ($r = -0.63$). This flow cytometry assay can be used for chimerism detection in WAS patients after HSCT. The flow cytometry assay for WASP protein evaluation is rapid, highly sensitive and highly specific. It allows to speed up diagnosis of this disorder.

Key words: Wiskott–Aldrich syndrome, immune deficiency, Wiskott–Aldrich syndrome protein, diagnostic assay, flow cytometry, hematopoietic stem cell transplantation, chimerism

Pershin D.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 141–151.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-141-151

Синдром Вискотта–Олдрича (СВО; Wiskott–Aldrich syndrome, WAS) – это редкое X-сцепленное заболевание, в основе которого лежат мутации в гене WAS [1, 2]. Продуктом его экспрессии является белок WASP, участвующий во множестве процессов, таких как трафик внутриклеточных структур, межклеточное взаимодействие, трансдукция внутриклеточных сигналов и др. [3–5]. Данный белок представлен 502 аминокислотными остатками, синтезируется клетками гемопоэтического ряда и находится преимущественно в цитоплазме клетки с градиентным увеличением его по направлению к мембране [6]. В структуре самого белка WASP можно выделить несколько функционально важных доменов: N-концевой WASP-гомологичный домен 1, расположенный за ним Basic Region, далее GTPase-связывающий домен, регион Polyproline-rich и C-концевой Verprolin homology/Central region/Acid region (VCA) домен [4, 7, 8]. Пациенты с мутацией в гене WAS характеризуются разной степенью выраженности типичных симптомов: микроформной тромбоцитопенией, частыми инфекционными эпизодами, нарушением специфического антителообразования, аутоиммунными проявлениями, экземой и повышенной частотой онкологических заболеваний. Согласно литературным данным, гетерогенность клинического фенотипа может быть обусловлена типом и локализацией мутации по отношению к основным функциональным доменам белка. Миссенс-мутации в экзонах 1–4, как правило, приводят к более легкому течению заболевания, вплоть до изолированной тромбоцитопении, так называемой X-сцепленной тромбоцитопении (ХСТ). Вероятно,

это связано с возможностью реализации части функций белка при этих мутациях [9]. Данные пациенты имеют более благоприятный прогноз течения заболевания, и проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) для них зачастую является предметом дискуссии, в то время как пациенты с развернутой клиникой СВО нуждаются в проведении данной процедуры в кратчайшие сроки [1, 10]. Таким образом, возможность раннего прогнозирования тяжести СВО имеет важное клиническое значение.

Несмотря на достаточно выраженный клинический фенотип заболевания, СВО иногда трудно дифференцировать от других состояний, сопровождающихся тромбоцитопенией, и зачастую состояние пациента трактуется как иммунная тромбоцитопения, что может привести к неправильному лечению и отсрочке ТГСК [11].

На настоящий момент «золотым стандартом» диагностики СВО является обнаружение мутации в гене WAS. Однако часто клиническая значимость ранее не описанных мутаций может быть неясна и требовать дополнительного подтверждения. Как правило, генетические методы обследования требуют большого количества времени, а их интерпретация и формирование окончательного результата могут занимать от 2 до 4 нед. Кроме того, в редких случаях описаны патогенные мутации, которые не выявляются стандартными методами молекулярно-генетической диагностики, такими как секвенирование по Сэнгеру или высокопроизводительное секвенирование экзона/таргетной панели генов: мутации, локализованные в некодирующих областях гена (глубоко в интронах или в регуляторных элементах),

протяженные делеции в гетерозиготном состоянии, инверсии части гена и др. [12–14]. В таких случаях молекулярно-генетическая диагностика дает ложно-отрицательный результат. Поэтому дополнительные лабораторные тесты необходимы, так как они позволяют составить целостную картину об экспрессии и функциональной активности белка. Проточная цитометрия является одним из наиболее эффективных методов для скринингового исследования экспрессии различного рода белков, в частности WASP, у пациентов с подозрением на СВО [3, 15–18]. Кроме того, в литературе неоднократно упоминалось, что уровень экспрессии внутриклеточного белка WASP у пациентов с СВО может быть решающим фактором в

прогнозировании клинического исхода и определении клинического фенотипа СВО/ХСТ, в то время как корреляция генотипа с фенотипом СВО дискуссионна [9, 19, 20].

На данный момент в мире нет четких лабораторных рекомендаций относительно стандартизации исследования экспрессии белка WASP, определяемой с помощью проточной цитофлуориметрии, в связи с рядом причин: отсутствие единообразного подхода к методике оценки экспрессии белка, сложности, связанные с вариабельной экспрессией среди здоровых индивидуумов, относительно быстрая деградация белка в процессе транспортировки материала и т. д.

Таблица 1

Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика исследуемой группы пациентов

Table 1

Clinical and genetic features of the patients in the study

Пациент Patient	Возраст Age	Генетический вариант WAS ¹ WAS sequence variants ¹	Экзон/ интрон Exon/ Intron	Тип варианта Mutation type	Клиническая значимость варианта ² Sequence variant clinical significance ²	Клинический фенотип Clinical phenotype	WI	Оценка тяжести, баллы Clinical score
1a	3 года 3 y.o.	с.4A>T, p.Ser2Cys	Экзон 1 Exon 1	Миссенс Missense	Неясная значимость* Uncertain significance*	СВО WAS	0,82	2
2a	13 лет 13 y.o.	с.4A>T, p.Ser2Cys	Экзон 1 Exon 1	Миссенс Missense	Неясная значимость* Uncertain significance*	СВО WAS	0,96	5
3a	17 лет 17 y.o.	с.4A>T, p.Ser2Cys	Экзон 1 Exon 1	Миссенс Missense	Неясная значимость* Uncertain significance*	СВО WAS	0,79	5
4a	16 лет 16 y.o.	с.4A>T, p.Ser2Cys	Экзон 1 Exon 1	Миссенс Missense	Неясная значимость* Uncertain significance*	СВО WAS	0,83	4
5	2 года 2 y.o.	с.11dupG, p.Met6AsnfsTer32	Экзон 1 Exon 1	Дупликация/ сдвиг рамки Duplication/ Frameshift mutation	Патогенный Pathogenic	СВО WAS	0,50	4
6	13 месяцев 13 months	с.37C>T, p.Arg13Ter	Экзон 1 Exon 1	Нонсенс Nonsense	Патогенный Pathogenic	СВО WAS	0,54	6
7	2 года 2 y.o.	с.121C>T, p.Arg41Ter	Экзон 1 Exon 1	Нонсенс Nonsense	Патогенный Pathogenic	СВО WAS	0,27	5
8	2 года 2 y.o.	с.134C>T, p.Thr45Met	Экзон 2 Exon 2	Миссенс Missense	Патогенный Pathogenic	СВО WAS	0,79	2
9	16 месяцев 16 months	с.134C>T, p.Thr45Met	Экзон 2 Exon 2	Миссенс Missense	Патогенный Pathogenic	СВО (ХСТ) WAS (XLT)	3,10	3
10	10 лет 10 y.o.	с.143C>T, p.Thr48Ile	Экзон 2 Exon 2	Миссенс Missense	Патогенный Pathogenic	СВО WAS	0,86	6
11	18 месяцев 18 months	с.167C>T, p.Ala56Val	Экзон 2 Exon 2	Миссенс Missense	Патогенный Pathogenic	СВО (ХСТ) WAS (XLT)	2,92	3
12b	18 лет 18 y.o.	с.223G>A, p.Val75Met	Экзон 2 Exon 2	Миссенс Missense	Патогенный Pathogenic	СВО (ХСТ) WAS (XLT)	1,95	5
13b	10 лет 10 y.o.	с.223G>A, p.Val75Met	Экзон 2 Exon 2	Миссенс Missense	Патогенный Pathogenic	СВО (ХСТ) WAS (XLT)	2,24	5
14	15 месяцев 15 months	с.223G>A, p.Val75Met	Экзон 2 Exon 2	Миссенс Missense	Патогенный Pathogenic	СВО (ХСТ) WAS (XLT)	1,62	4
15	2 года 2 y.o.	с.256C>T, p.Arg86Cys	Экзон 2 Exon 2	Миссенс Missense	Патогенный Pathogenic	СВО WAS	1,50	2
16	3 года 3 y.o.	с.265G>A, p.Gly89Ser	Экзон 2 Exon 2	Миссенс Missense	Неясная значимость* Uncertain significance*	СВО WAS	5,36	1
17	3 года 3 y.o.	с.269T>A, p.Leu90His	Экзон 2 Exon 2	Миссенс Missense	Неясная значимость* Uncertain significance*	СВО (ХСТ) WAS (XLT)	3,36	3
18	6 месяцев 6 months	с.314T>C, p.Leu105Pro	Экзон 3 Exon 3	Миссенс Missense	Патогенный Pathogenic	СВО WAS	1,40	5
19	7 месяцев 7 months	с.383T>G, p.Phe128Cys	Экзон 4 Exon 4	Миссенс Missense	Вероятно патогенный* Likely pathogenic*	СВО WAS	0,16	7
20с	8 лет 8 y.o.	с.413G>A, p.Arg138Gln	Экзон 4 Exon 4	Миссенс Missense	Вероятно нейтральный* Likely benign*	СВО (ХСТ) WAS (XLT)	15,60	4
21с	6 лет 6 y.o.	с.413G>A, p.Arg138Gln	Экзон 4 Exon 4	Миссенс Missense	Вероятно нейтральный* Likely benign*	СВО (ХСТ) WAS (XLT)	14,70	1

22	14 лет 14 y.o.	c.442dupA, p.Arg148LysfsTer21	Экзон 4 Exon 4	Дупликация/ сдвиг рамки Duplication/ Frameshift mutation	Патогенный Pathogenic	CBO WAS	0,84	5
23	6 месяцев 6 months	c.775delG, p.Asp259ThrfsTer2	Экзон 8 Exon 8	Делеция/сдвиг рамки Deletion/ Frameshift mutation	Вероятно патогенный* Likely pathogenic*	CBO WAS	0,38	6
24	3 месяца 3 months	c.1058_106delCACC, p.Pro353GlnfsTer91	Экзон 10 Exon 10	Делеция/сдвиг рамки Deletion/ Frameshift mutation	Вероятно патогенный* Likely pathogenic*	CBO WAS	0,16	8
25	15 лет 15 y.o.	c.1073delG, Gly358AspfsTer87	Экзон 10 Exon 10	Делеция/сдвиг рамки Deletion/ Frameshift mutation	Вероятно патогенный* Likely pathogenic*	CBO WAS	1,60	5
26	2 месяца 2 months	c.1031delC, p.Pro344LeufsTer101	Экзон 10 Exon 10	Делеция/сдвиг рамки Deletion/ Frameshift mutation	Патогенный Pathogenic	CBO WAS	0,18	4
27d	3 месяца 3 months	c.1430G>A, p.Arg477Lys	Экзон 11 Exon 11	Миссенс Missense	Неясная значимость Uncertain significance	CBO (XCT) WAS (XLT)	18,74	1
28d	4 года 4 y.o.	c.1430G>A, p.Arg477Lys	Экзон 11 Exon 11	Миссенс Missense	Неясная значимость Uncertain significance	CBO (XCT) WAS (XLT)	19,53	4
29	6 месяцев 6 months	c.274-1G>A, p.(?)	Инtron 2 Intron 2	Сайт сплайсинга Splice site	Патогенный Pathogenic	CBO (XCT) WAS (XLT)	0,57	3
30	4 года 4 y.o.	c.274-2dupA, p.(?)	Инtron 2 Intron 2	Регион сайта сплайсинга Splice site	Неясная значимость* Uncertain significance*	CBO WAS	1,46	5
31 ⁹	2 года 2 y.o.	c.273+2T>C, p.(?)	Инtron 2 Intron 2	Сайт сплайсинга Splice site	Патогенный Pathogenic	CBO WAS	0,39	11
32	14 лет 14 y.o.	c.559+5G>A, p.(?)	Инtron 6 Intron 6	Регион сайта сплайсинга Splice site	Патогенный Pathogenic	CBO WAS	0,90	4
33	2 года 2 y.o.	c.777+1G>T, p.(?)	8 инtron Intron 8	Сайт сплайсинга Splice site	Вероятно патогенный* Likely pathogenic*	CBO WAS	0,27	7
34	3 месяца 3 months	c.777+1G>A, p.(?)	Инtron 8 Intron 8	Сайт сплайсинга Splice site	Патогенный Pathogenic	CBO WAS	0,37	7
35	3 года 3 y.o.	c.777+3_777+6delGAGT, p.(?)	Инtron 8 Intron 8	Регион сайта сплайсинга Splice site	Вероятно патогенный Likely pathogenic	CBO WAS	0,47	8

Примечание. ¹ – генетические варианты WAS указаны согласно номенклатуре Human Genome Variation Society (<http://varnomen.hgvs.org/>), по транскрипту NM_000377.2 (RefSeq; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>); ² – оценка клинической значимости генетических вариантов дана согласно рекомендациям American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG; (PubMed ID: 25741868)); ⁹ – пациент женского пола; a/b/c/d – обозначения пациентов из одной семьи; * – генетический вариант, ранее не опубликованный в научной медицинской литературе.

Notes: ¹ – sequence variants in WAS gene defined according to Human Genome Variation Society nomenclature (<http://varnomen.hgvs.org/>), by transcript NM_000377.2 (RefSeq; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>); ² – clinical significance assessment of sequence variants was made according to American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) recommendations (PubMed ID: 25741868); ⁹ – patient is a female; a/b/c/d – indicates individuals from the same family; * – Unpublished sequence variant; XLT – X-linked thrombocytopenia.

Рисунок 1

Локализация мутаций у пациентов с СВО, описанных в данном исследовании, на протяжении гена WAS

Прямоугольники схематически представляют экзоны гена, линии между ними – интроны. Каждый символ представляет отдельного индивидуума с мутацией WAS, сиблинги объединены дополнительной линией. Заполненные символы обозначают ранее не опубликованные генетические варианты

Figure 1

A schematic illustration of WAS gene mutations described in current research. Rectangles represent exons, lines between them are introns

Each symbol represents single individual with WAS mutation, siblings joined by additional line. Filled symbols represent unpublished sequence variants

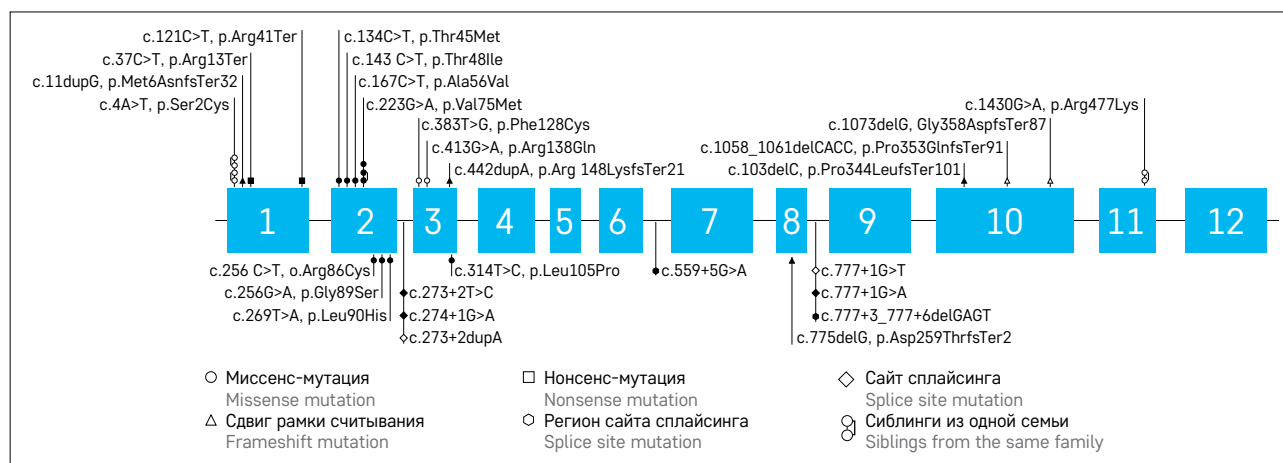


Таблица 2

Балльная шкала оценки тяжести течения заболевания у пациентов с СВО

Table 2

Scoring system to define clinical severity of the disease in WAS patients

Аутоиммунные проявления Autoimmunity	Онкология Malignancy	Иммунодефицит Immunodeficiency		Тромбоцитопения Thrombocytopenia	Экзема Eczema
		инфекционные осложнения infections	оппортунистические инфекции opportunistic infections		
Аутоиммунный процесс – хронический процесс, плохо отвечающий на моноиммуносупрессивную терапию Chronic autoimmune process that poorly responds to monosuppressive therapy	Лимфома, МДС, ОЛЛ, МПЗ в возрасте до 2 лет Lymphoma, MDS, ALL, MPD under 2 years of age	Сепсис/менингит в анамнезе Sepsis/meningitis in past medical history	Генерализованный инфекционный процесс, требующий постоянного нахождения пациента на специфической терапии Generalized infection with permanent specific therapy	Тромбоцитопения любой выраженности с жизнеугрожающими кровотечениями (кровотечения ЖКТ, интракраниальные кровоизлияния и др.) Life-threatening bleeding due to any thrombocytopenia severity (Gastrointestinal bleeding, intracranial bleeding, etc.)	Экзема – хронический процесс, требуется длительное применение системных ГКС Chronic eczema with a long-term corticosteroids using
Аутоиммунный процесс – хронический процесс, отвечающий на иммуносупрессивную терапию Chronic autoimmune process that responds to immunosuppressive therapy	Лимфома, МДС, ОЛЛ, МПЗ в возрасте от 2 до 9 лет Lymphoma, MDS, ALL, MPD at the age of 2–9 years old	Рецидивирующие гнойные отиты, пневмонии и другие бактериальные инфекции в анамнезе Recurrent otitis, pneumonia, and other bacterial infections in past medical history	Наличие оппортунистической инфекции с клиническими признаками, отвечающей на специфическую терапию Specific therapy responsive opportunistic infection	$< 20 \times 10^{12}/\text{мл}$, жизнеугрожающие кровотечения (эпистаксис, экхимозы, петехиальная сыпь) $< 20 \times 10^{12}/\text{мл}$, life-threatening bleeding (nosebleed, ecchymoses, petechiae)	Экзема – интермиттирующий характер, требуется эпизодическое применение системных ГКС Intermittent eczema with an occasional corticosteroids using
Аутоиммунный процесс – саморазрешившийся эпизод в анамнезе Autoimmune process – prior self-resolved episode	Лимфома, МДС, ОЛЛ, МПЗ в возрасте после 9 лет Lymphoma, MDS, ALL, MPD at the age of 9 years and older	Отсутствие тяжелых бактериальных эпизодов, CD3-лимфопения $< 1000/\text{мкл}$, дисгаммаглобулинемия/нарушенная специфичность антител Lack of severe bacterial infections, CD3-lymphopenia $< 1000/\text{mL}$, dysgammaglobulinemia/alteration of antibody specificity	Наличие оппортунистической инфекции с минимальными признаками (локальный БЦЖит, ЦМВ-виремия, кандидоз промежности и др.) Opportunistic infections with a minimal clinical features (local BCG abscess, CMV-viremia, candidiasis etc.)	$> 20 \times 10^{12}/\text{мл}$, без выраженного геморрагического синдрома $> 20 \times 10^{12}/\text{мл}$ without severe hemorrhagic syndrome	Экзема – интермиттирующий характер, требуется топическая терапия Intermittent eczema with topical corticosteroids using

Примечание. МДС – миелодиспластический синдром; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; МПЗ – миелоэритропролиферативные заболевания; ГКС – глюкокортикостероиды; ЦМВ-виремия – виремия, вызванная цитомегаловирусом; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Note. MDS – myelodysplastic syndrome; ALL – acute lymphoblastic leukemia; MPD – myeloproliferative disorders; CMV-viremia – viremia caused by cytomegalovirus.

Цель данной работы: разработка надежного и высокопроизводительного лабораторного протокола полуколичественной оценки внутриклеточной экспрессии белка WASP лимфоцитами периферической крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Пациенты. Нами были проанализированы данные 46 пациентов, чьи образцы венозной крови поступили в лабораторию трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с января 2018 г. по январь 2020 г. В исследование были включены только образцы пациентов, у которых в дальнейшем было проведено молекулярно-генетическое исследование гена WAS. Все пациенты имели клинко-анамнестические

данные, схожие с картиной, наблюдаемой при СВО. Все образцы были разделены на 2 группы: пациенты, у которых были в дальнейшем найдены мутации в гене WAS (35 пациентов из 29 семей, *таблица 1, рисунок 1*), и больные, у которых таких мутаций не было ($n = 11$), у них в дальнейшем были подтверждены другие состояния. Медиана возраста в 1-й группе составила 27 месяцев (2 месяца – 17 лет), 34 обследованных были мужского пола (согласно данным об X-сцепленном характере заболевания). У 1 пациентки в дальнейшем выявлена неравномерная инактивация X-хромосомы. Медиана возраста во 2-й группе была 22 месяца (2 месяца – 12 лет), в нее вошли только лица мужского пола. Кроме того, в исследование вошли 64 здоровых добровольца в возрасте от 18 до 50 лет.

Шкала тяжести СВО. Для более детальной оценки фенотипа нами была разработана расширенная шкала оценки тяжести состояния пациентов с СВО, основанная на оригинальной балльной классификации O. Zhu и соавт. [21], учитывающая выра-

женность тромбоцитопении и геморрагического синдрома, экземы, частоту и тяжесть инфекционных осложнений, аутоиммунных процессов и развитие опухолей (таблица 2).

Оценка экспрессии белка WASP. Образцы крови были собраны в пробирки с EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) и проанализированы в течение 24 ч после венепункции. Для контроля качества преаналитического и аналитического этапов в каждое исследование включали дополнительный образец крови, полученный от здорового индивидуума. Забор крови здорового индивидуума и пациента производили в одно и то же время, образцы хранились и транспортировались при одинаковых условиях (не более 24 ч от момента забора, при температуре 18–25°C).

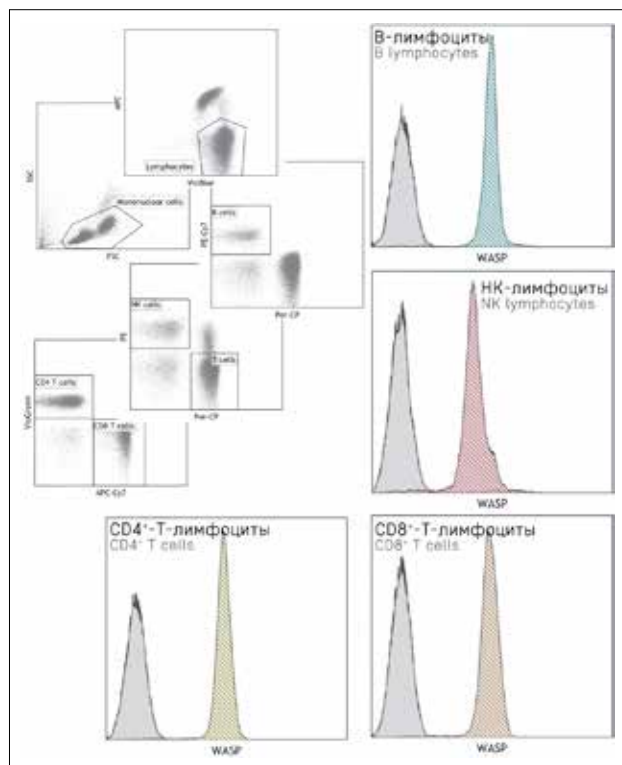
Основные этапы пробоподготовки включали: выделение мононуклеарных клеток периферической крови методом центрифугирования в градиенте плотности (Lymphocytes Separation Media, Capricorn Scientific), фиксацию и пермеабиллизацию реагентами Cell Fixation & Permeabilization Kit (Flow Cytometry, Abcam). Далее проводилась окраска

Рисунок 2

Стратегия гейтирования лимфоцитов (дот-плоты) и экспрессия белка WASP (гистограммы) в различных субпопуляциях лимфоцитов
Серая гистограмма отражает изотип-контроль, цветная – экспрессию белка в лимфоцитах здорового индивидуума

Figure 2

Lymphocytes gating strategy (dot-plots) and WASP expression (histograms) in different lymphocyte subpopulations
Grey histogram – isotype control, colored histogram – protein expression in healthy individual lymphocytes



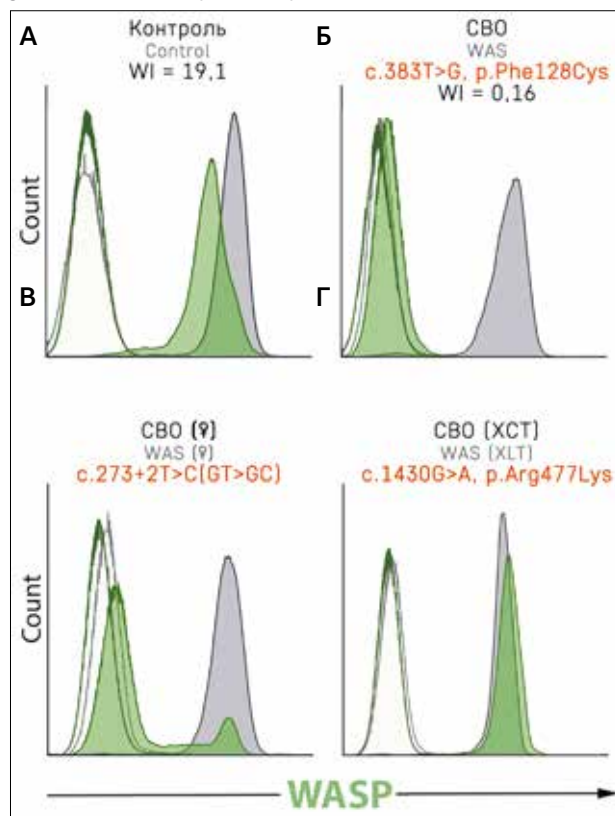
моноклональными антителами: Mouse Anti-Human IgG CD45 PerCP (Clone 2D1, Becton Dickinson), Mouse Anti-Human CD14 IgG V450 (MφP9, Becton Dickinson), Rabbit Anti-Human WASP IgG pure (Clone EP2541Y, Abcam), Rabbit IgG pure (Clone EPR25A, Abcam), Goat Anti-Rabbit IgG H&L Alexa Fluor® 488 (polyclonal, Abcam). Для части образцов была применена более детализированная оценка – линейно-специфичное определение экспрессии WASP с использованием Recombinant human IgG CD45 VioBlue (Clone REA747, Miltenyi Biotec), Mouse Anti-Human IgG CD16 PE (Clone B73.1, Becton Dickinson), Mouse Anti-Human IgG CD56 PE (Clone NCAM16.2, Becton Dickinson), Mouse Anti-Human IgG CD3 PerCp (Clone SK7, Becton Dickinson), Mouse Anti-Human IgG CD19 PC-7 (Clone J4.119, Beckman Coulter), Mouse Anti-Human IgG CD14 APC (MφP9, Becton Dickinson), Recombinant human IgG CD8 APC-Vio770 (Clone REA734, Miltenyi

Рисунок 3

Экспрессия белка WASP в норме и при CBO
А – вариант экспрессии белка WASP здорового индивидуума; Б – резко сниженная/отсутствующая экспрессия WASP при наличии клинической картины CBO и мутации в гене WAS; В – бимодальная экспрессия WASP у пациентки №31; Г – нормальная экспрессия WASP при наличии клинической картины CBO и гипоморфной мутации в гене WAS (пациент №28d)

Figure 3

WASP expression in WAS patient and in healthy individual
A – WASP expression in healthy individual; Б – WASP expression is markedly reduced/absent (clinical features and WAS gene mutation are present); В – bimodal WASP expression in the female patient (patient №31); Г – normal WASP expression (clinical features and hypomorphic WAS gene mutation are present, patient №28d)



Biotec), Recombinant human IgG CD4 Vio Green (Clone REA623, Miltenyi Biotec). Анализ образцов проводили на проточном цитометре FACS Canto II (Becton Dickinson). Для каждого образца было собрано не менее 20 000 событий в регионе лимфоцитов. При анализе данных использовали программное обеспечение Kaluza Analysis (Beckman Coulter) согласно стратегии гейтирования, указанной на рисунке 2. Исследование экспрессии белка WASP было проведено в популяции лимфоцитов периферической крови. Оценку производили на основании полученных значений geoMFI по каналу флуоресценции соответствующему анти-WASP и изотипическому контрольному антителу. Полученные значения были взяты в расчет индекса экспрессии белка WASP (WASP Index, WI) согласно следующей формуле:

$WI = \text{geoMFI (образца, окрашенного анти-WASP)} - \text{geoMFI (образца, окрашенного изотипическим анти-телом)} / 100$.

Экспрессия WASP классифицировалась как нормальная в случае нахождения значения WI выше установленного порогового показателя (рисунк 3А, Б).

Для части пациентов был применен более детализированный подход, заключающийся в оценке линейно-специфичной экспрессии, а именно в CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺ (Т-лимфоцитах), CD19⁺ (В-лимфоцитах) и CD56⁺ (NK-лимфоцитах). К такому типу оценки прибегали в случае обнаружения бимодальной/нетипичной экспрессии белка, в основном встречавшейся у пациентов, перенесших ТГСК.

При оценке влияния условий хранения материала на экспрессию белка WASP часть образцов держали

в лабораторном холодильнике при температуре 4°C, другую часть – при комнатной температуре 21–24°C.

Статистическая обработка данных. Нами были рассчитаны референсные интервалы (на основе 2,5 и 97,5 перцентилей) WI для следующих когорт: здоровые индивидуумы, пациенты с подтвержденным СВО и больные, не имеющие мутаций в гене WAS. В дальнейшем проведен ROC-анализ для определения оптимального порогового значения WI с целью максимизировать чувствительность и специфичность теста. Для ROC-анализа использовали данные, за исключением сиблингов, выбор наблюдения проводили случайным образом. Оценку корреляции экспрессии WI и тяжести клинического состояния проводили при помощи ранговой оценки Спирмена. Обработку данных осуществляли при помощи программного обеспечения PRISM 6 (GraphPad Software).

Молекулярно-генетический анализ. Геномная ДНК была выделена из периферической крови с использованием набора «ДНК-сорб-В» (ИнтерЛаб-Сервис, Россия) или с помощью автоматической станции NorDiag (Норвегия). Все кодирующие экзоны гена WAS и прилегающие к ним участки интронов (в пределах минимум 25 пар оснований от границ экзона) были амплифицированы с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим секвенированием по Сэнгеру с использованием набора реагентов BigDye Terminator v1.1 и автоматического секвенатора ABI Prism 3500 (Applied Biosystems, США). Полученные результаты сравнивали с геномной последовательностью гена WAS, представленной в референсном геноме человека

Рисунок 4

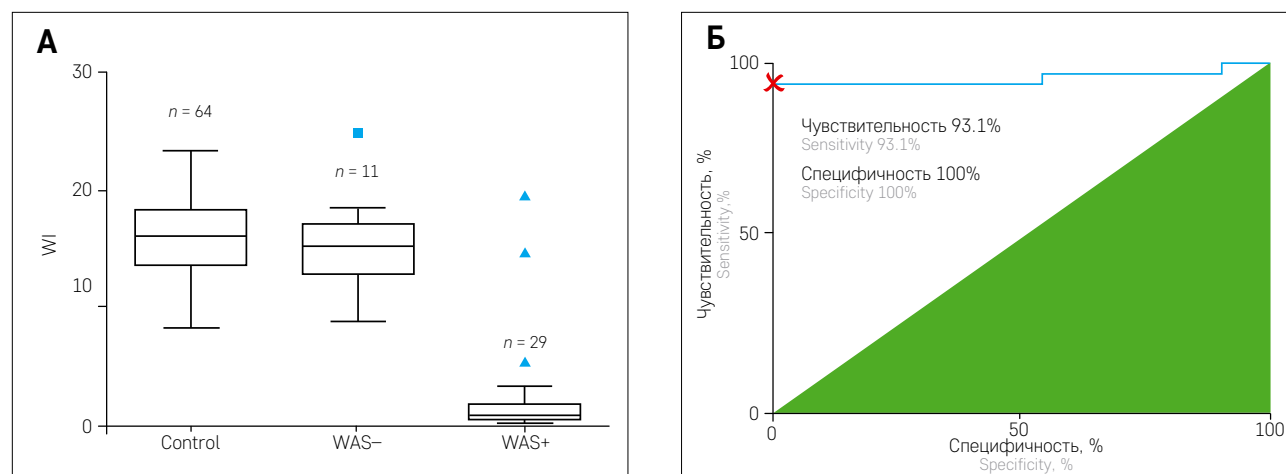
WI в группах пациентов и здоровых доноров, а также графическое изображение чувствительности и специфичности метода

А – бокс-плоты, демонстрирующие распределение значений WI среди когорты здоровых индивидуумов (контроль), среди пациентов с подозрением на СВО, и не подтвержденным в дальнейшем диагнозом (WAS–) и среди пациентов с СВО (WAS+); Б – график ROC-анализа с указанием значения (красный крест) оптимального соотношения чувствительности и специфичности

Figure 4

WI in patients and in healthy individuals; sensivity and specificity graphical depiction

А – box-plots demonstrated WI distribution within healthy cohort (Control), within patients with suspected but not confirmed WAS (WAS–), within WAS patients (WAS+); Б – ROC curve analysis demonstrates optimal value of sensivity and specificity (red cross)



(NC_000023.11:48683753-48691427). Для нескольких пациентов поиск мутаций проводили методом высокопроизводительного секвенирования (next generation sequencing, NGS) на платформе NextSeq (Illumina, США). Для пробоподготовки была использована система гибридационного обогащения библиотек SeqCap EZ (Roche, Швейцария) для таргетной панели генов «Иммунологическая». Последующая верификация найденных вариантов, а также исследование родственных пациентов проводили с помощью секвенирования по Сэнгеру. Клиническая значимость выявленных генетических вариантов, отличающихся от референсной последовательности, определялась на основании рекомендаций American College of Medical Genetics and Genomics [22]. Оценку популяционных частот найденных вариантов проводили на основании данных в базе gnomAD (The Genome Aggregation Database, <https://gnomad.broadinstitute.org/>).

Оценка клеточного химеризма. Химеризм определяли в клетках CD3⁺, выделенных методом магнитной сепарации на магнитных частицах Daynabeads (Life Technologies, Thermo Fisher Scientific, США) из образцов периферической крови. ДНК для проведения анализа была выделена с помощью комплекта реагентов для выделения ДНК из клинического материала «ДНК-сорб-В» в соответствии с протоколом производителя. Дальнейший анализ проводили методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени с использованием реактивов для ПЦР (ООО «Центр медицинской генетики», Россия) и

специально подобранных праймеров, специфичных к участкам ДНК с полиморфизмами Insertion/Deletion («Евроген», «Синтол», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование экспрессии WASP у здоровых индивидуумов. Нами был рассчитан референсный интервал WI в когорте здоровых индивидуумов, который составил 8,64–23,2 (медиана 16,06; разброс: 8,26–23,31). Его нижнее значение было принято как дискриминирующее в предполагаемой диагностике пациентов с СВО (рисунок 4А).

Исследование стабильности WI при различных условиях хранения диагностического материала. Нами была проведена оценка стабильности значения WI материала здоровых индивидуумов с учетом влияния таких факторов преаналитического этапа, как время и температура хранения. В результате была получена информация о более стабильных значениях WI при условии транспортировки в период до 24 ч при температуре 18–25°C, не допуская излишнего охлаждения образца (рисунок 5).

Исследование экспрессии WASP у пациентов с мутациями в гене WAS. Из 35 образцов с подтвержденной мутацией в гене WAS в 31 случае обнаружено снижение WI относительно порогового значения (медиана 0,83; разброс: 0,16–5,36). Исключение составили образцы 4 пациентов (2 пары сиблингов из 2 неродственных семей) с мутациями с.1430G>A, p.Arg477Lys (рисунок 3Г) и с.413G>A, p.Arg138Gln. Значения WI этих образцов находились в пределах нормальных значений (медиана 17,17; разброс: 14,7–19,53).

Исследование экспрессии WASP у пациентов без мутаций в гене WAS. При оценке экспрессии белка WASP в группе из 11 пациентов, не имеющих мутаций в гене WAS, WI находился выше установленного порогового значения (медиана 15,16; разброс: 8,78–24,81).

Получение оптимизированного порогового диагностического значения WI. Нами был произведен ROC-анализ WI пациентов с подтвержденным СВО и больных, не имеющих мутаций в гене WAS, позволивший получить оптимизированное пороговое диагностическое значение индекса окрашивания 7,07 с высокими показателями чувствительности и специфичности: 93,1% и 100% соответственно (рисунок 4Б).

Оценка корреляции экспрессии белка WASP и тяжести течения заболевания у пациентов с СВО. Нами было обнаружено, что среди 35 пациентов с диагнозом СВО между тяжестью заболевания, рассчитанной при помощи вышеописанной балльной системы (медиана 5, разброс: 1–11), и WI (медиана 0,86, разброс: 0,16–19,53) существует отрицательная

Рисунок 5

Влияние температуры и длительности хранения материала на экспрессию белка WASP здоровых индивидуумов (+4, +24 и +48 ч)
Красная пунктирная линия соответствует оптимизированному пороговому значению для диагностики пациентов с подозрением на СВО

Figure 5

Impact of temperature and storage duration on WASP expression in healthy individuals (+4h, +24h, +48h)
Red dotted line represents optimal threshold value for diagnostics of patients with suspected WAS

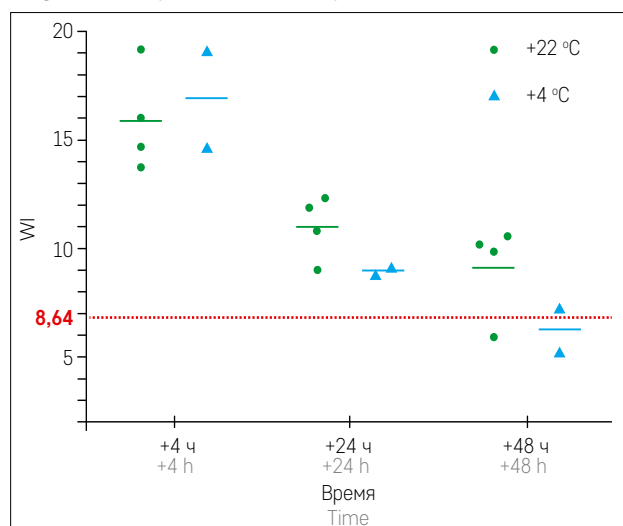


Таблица 3

Сравнение экспрессии WASP по описанному в исследовании протоколу и данных о химеризме (ПЦР) в Т-лимфоцитах периферической крови у пациентов с СВО после ТГСК

Table 3

Comparison of WASP chimerism data between PCR and flow cytometry methods in WAS patients after HSCT

Пациент Patient	Экспрессия WASP Т-лимфоцитами WASP expression in T cells	Клеточный химеризм в Т-лимфоцитах (ПЦР) T cell chimerism (PCR)
1	Снижена в 20% Decreased in 20%	16,5% клеток реципиента 16.5% recipient cells
2	Снижена в 26% Decreased in 26%	20% клеток реципиента 20% recipient cells
3	В норме Normal	Не менее 99% донорских клеток >99% donor cells
4	В норме Normal	Не менее 99% донорских клеток >99% donor cells

Note. HSCT – hematopoietic stem cells transplantation; PCR – polymerase chain reaction.

корреляция ($r = -0,63$; 95% доверительный интервал: $-0,799 \sim -0,365$; $p = < 0,0001$).

Исследование экспрессии белка WASP у пациентов с СВО, перенесших ТГСК. Нами была оценена экспрессия WASP у 4 пациентов с СВО, перенесших ТГСК и имеющих различный уровень клеточного химеризма. Два пациента имели смешанный химеризм в Т-клетках 20% и 26% (доля WASP/low среди клеток CD3⁺), в то время как метод ПЦР демонстрировал 16,5% и 20% соответственно. У 2 пациентов с полным донорским химеризмом в $> 99\%$ CD3⁺-лимфоцитов экспрессия белка была в пределах должного уровня (таблица 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

СВО, как и любое иммунодефицитное состояние, требует скорейшей верификации диагноза до развития таких тяжелых последствий, как массивные кровотечения, тяжелые инфекционные эпизоды и онкологические заболевания. В связи с этим нами была поставлена цель разработки и валидации лабораторного метода, позволяющего быстро и точно диагностировать пациентов с СВО. Разработанная нами методика оценки экспрессии белка WASP с помощью проточной цитофлуориметрии показала высокую чувствительность и специфичность метода, позволив выявить преобладающее большинство пациентов с диагнозом СВО. Однако WI у 2 пар сиблингов был выше порогового диагностического значения, что не позволяло подтвердить им диагноз СВО данным методом. В одной семье была обнаружена миссенс-мутация в экзоне 11 – это замена нуклеотида 1430G>A, приводящая к замене аминокислоты p.Arg477Lys в С-концевом домене, необходимом для взаимодействия с актином; миссенс-мутации в этом домене обычно не влияют на стабильность белка

WASP [11]. Данный генетический вариант был ранее описан в литературе у 1 пациента, имеющего только мягко протекающую тромбоцитопению, но функциональный анализ мутации и оценка экспрессии белка у него не проводились [23]. У второй пары сиблингов, имевших нормальный уровень экспрессии WASP, была выявлена замена нуклеотида c.413G>A, приводящая к замене аминокислоты p.Arg138Gln. Данный аллель имеет популяционную частоту 0,00094 среди европейцев нефинского происхождения, причем всего в базе данных gnomAD зарегистрированы 27 здоровых доноров-мужчин в возрасте от 30 до 80 лет, гомизоготных по этому варианту. Присутствующая в норме в позиции 138 аминокислота аргинин химически мало отличается от выявленной у нашего пациента аминокислоты глутамин. Все эти аргументы заставляли нас трактовать замену p.Arg138Gln как гипоморфную. Пациенты с ХСТ и нормальной экспрессией WASP были описаны и ранее [24], хотя истинную частоту этого феномена оценить пока не представляется возможным в связи с небольшим числом опубликованных наблюдений. Остальная когорта исследованных нами пациентов демонстрировала сниженные показатели WI. При значениях WI < 1 экспрессия белка WASP трактовалась как отсутствующая/резко сниженная.

Необходимо отметить, что нами учитывалась специфичность моноклонального антитела, используемого в методе. Антитело было специфично к С-концевому участку белка (области VCA-домена) без учета особенностей аутоингибированной или активной формы белка. В связи с этим большинство вариантов синтезируемых мутантных белков в теории должны быть доступны для оценки данной методикой.

Проточная цитофлуориметрия не является методом, позволяющим количественно оценить содержание внутриклеточного белка. И все же принцип действия, лежащий в его основе, позволяет судить о его относительном количестве. Таким образом, преимуществом данной методики является возможность полуколичественного определения экспрессии белка WASP на основании значения WI. В настоящий момент в литературе фигурирует множество работ, условно описывающих количество белка в виде его присутствия/отсутствия либо наличия укороченной формы [9, 19, 20]. Наша методика с использованием количественного индекса позволяет проводить более широкий сравнительный анализ различных характеристик пациентов с СВО. Так, на основании значений оценки тяжести состояния и WI была обнаружена отрицательная корреляция между тяжестью состояния пациента и величиной WI. Данная информация может помочь врачу составить целостную картину состояния пациента,

особенно когда вопрос касается прогнозируемой тяжести состояния или определения интенсивности терапии.

Разработанная методика применима не только для идентификации пациентов с СВО и ранней оценки степени тяжести заболевания, но может быть полезна в подтверждении приживления донорских гемопоэтических стволовых клеток у пациентов, перенесших процедуру ТГСК. Описанная нами методика позволяет изолированно оценивать экспрессию WASP в различных популяциях лимфоцитов. Так, при сравнении результатов линейно-специфической экспрессии белка WASP (проточная цитофлуориметрия) и линейного химеризма Т-лимфоцитов (магнитная клеточная сепарация с последующей ПЦР в реальном времени) были получены сопоставимые результаты. Использование данной методики у пациентов с ТГСК позволяет получить информацию о состоянии клеточного химеризма в более короткие сроки и со свойственной проточной цитофлуориметрии пластичностью оценки клеточного популяционного состава.

Хотелось бы отметить пользу данного лабораторного метода в диагностике нетипичных и сложных клинических случаев. Нами был исследован образец крови пациентки, имеющей достаточно тяжелую клиническую картину СВО, у которой в гене WAS была обнаружена гетерозиготная мутация в сайте сплайсинга (с.273+2Т>С). У этой пациентки было выявлено отклонение в уровне экспрессии белка WASP, проявляющееся в виде картины бимодального распределения экспрессии (*рисунок 3В*). В настоящее время имеется ряд публикаций, описывающих СВО у пациентов женского пола с мутациями в гене WAS и преимущественной инактивацией X-хромосомы с нормальной копией гена [25–27]. Подобные редкие случаи проявления у пациентов женского пола X-сцепленных рецессивных заболеваний описаны в связи с феноменом неравновесной инактивации X-хромосомы [28, 29].

Учитывая особенности сроков и условий хранения материала, используемого в проточной цитофлуориметрии, нами была проведена оценка стабильности определения экспрессии белка WASP с учетом влияния внешних факторов преаналитического этапа. По итогам этой оценки мы смогли определить оптимальные условия транспортировки материала для качественного выполнения теста.

Данная информация является крайне необходимой при работе с материалом, полученным из удаленных регионов Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы оценки экспрессии белка WASP при диагностике пациентов с подозрением на СВО достаточно часто упоминаются в зарубежной литературе. Однако работ, описывающих методику, среди российских публикаций на данный момент не существует. Нами был разработан метод оценки внутриклеточной экспрессии белка WASP на основе данных достаточно крупной когорты пациентов с СВО. Хотелось бы отметить, что разработанная нами методика может являться необходимым инструментом даже после проведения генетического тестирования, позволяя дополнить имеющуюся картину в отношении патогенности найденных генетических вариантов. Таким образом, комбинированный подход в диагностике пациентов с подозрением на СВО дает возможность быстро и своевременно диагностировать данное заболевание, что особенно важно в свете того, что на настоящий момент большинство больных нуждаются в скорейшей инициации поиска донора и подготовке к процедуре ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при спонсорской поддержке благотворительного фонда «Подари жизнь» и фонда поддержки и развития в области детской гематологии, онкологии и иммунологии «Наука – Детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Pershin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>
Lodoeva O.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2874-0014>
Fadeeva M.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6553-2505>
Mersiyanova I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0471-2956>
Khoreva I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8697-4206>
Vladimirov I.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1435-665X>
Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Brilliantova V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0079-7761>
Varlamova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0501-8686>
Vedmedskaya V.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7247-4844>
Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Raykina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Ochs H.D., Smith E.C.I., Jenifer M. Primary Immunodeficiency diseases, Third Edition; 2016.
- Buchbinder D., Nugent D.J., Fillipovich A.H. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments. *Appl Clin Genet* 2014; 7: 55–66. DOI: 10.2147/TACG.S58444
- Zhang J., Shi F., Badour K., Deng Y., McGavin M.K., Siminovitch K.A. WASp verprolin homology, cofilin homology, and acidic region domain-mediated actin polymerization is required for T cell development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 (4): 2240–5.
- Badour K., Zhang J., Shi F., McGavin M.K., Rampersad V., Hardy L.A., et al. The Wiskott-Aldrich Syndrome Protein Acts Downstream of CD2 and the CD2AP and PSTPIP1 Adaptors to Promote Formation of the Immunological Synapse. *Immunity*. 2003; 18 (1): 141–54.
- Soderling S.H. Grab Your partner with both hands: cytoskeletal remodeling by Arp2/3 signaling. *Sci Signal* 2009; 2 (55): pe5. DOI: 10.1126/scisignal.255pe5
- Дидковский Н.А., Крынский С.А., Малашенкова И.К., Райкина Е.В., Варламова Т.В. Особенности течения синдрома Вискотта-Олдрича в зависимости от мутаций гена WASP. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15 (3): 40–5. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-3-40-45
- Cotta-de-Almeida V., Dupré L., Guipou D., Vasconcelos Z. Signal integration during T Lymphocyte Activation and Function: Lessons from the Wiskott-Aldrich Syndrome. *Front Immunol* 2015; 6: 47. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00047
- Westerberg L.S., Meelu P., Baptista M., Eston M.A., Adamovich D.A., Cotta-de-Almeida V., et al. Activating WASP mutations associated with X-linked neutropenia result in enhanced actin polymerization, altered cytoskeletal responses, and genomic instability in lymphocytes. *J Exp Med* 2010; 207 (6): 1145–52. DOI: 10.1084/jem.20091245
- Jin Y., Mazza C., Christie J.R., Giliani S., Fiorini M., Mella P., et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (WASP): hotspots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. *Blood* 2004; 104 (13): 4010–9.
- Laberko A., Sultanova E., Gutovskaya E., Shipitsina I., Shelikhova L., Kurnikova E., et al. Mismatched related vs matched unrelated donors in TCRα/CD19⁺-depleted HSCT for primary immunodeficiencies. *Blood* 2019; 134 (20): 1755–63. DOI: 10.1182/blood.2019001757
- Jin Y.Y., Wu J., Chen T.X., Chen J. When WAS Gene Diagnosis Is Needed: Seeking Clues Through Comparison Between Patients With Wiskott-Aldrich Syndrome and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Front Immunol*. 2019; 10:1549. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01549
- Brigida I., Scaramuzza S., Lazarevic D., Cittaro D., Ferrua F., Leonardelli L., et al. A novel genomic inversion in Wiskott-Aldrich-associated autoinflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138 (2): 619–622.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.007
- Lutskiy M.I., Jones L.N., Rosen F.S., Remold-O'Donnell E. An Alu-mediated deletion at Xp11.23 leading to Wiskott-Aldrich syndrome. *Hum Genet* 2002; 110 (5): 515–9.
- Andreu N., García-Rodríguez M., Volpini V., Frecha C., Molina I.J., Fontan G., Fillat C. A novel Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASP) complex mutation identified in a WAS patient results in an aberrant product at the C-terminus from two transcripts with unusual polyA signals. *J Hum Genetics* 2006; 51 (2): 92–7. DOI: 10.1007/s10038-005-0328-7
- Chiang S.C.C., Vergamini S.M., Husami A., Neumeier L., Quinn K., Ellerhorst T., et al. Screening for Wiskott-Aldrich syndrome by flow cytometry. *J Allergy and Clin Immunol* 2018; 142 (1): 333–5. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.017
- Kawai S., Minegishi M., Ohashi Y., Sasahara Y., Kumaki S., Konno T., et al. Flow cytometric determination of intracytoplasmic Wiskott-Aldrich syndrome protein in peripheral blood lymphocyte subpopulations. *J Immunol Methods* 2002; 260 (1–2): 195–205.
- Yamada M., Ohtsu M., Kobayashi I., Kawamura N., Kobayashi K., Ariga T., et al. Flow cytometric analysis of Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS) protein in lymphocytes from WAS patients and their familial carriers. *Blood* 1999; 93 (2): 756–7.
- Nakajima M., Yamada M., Yamaguchi K., Sakiyama Y., Oda A., Nelson D.L., et al. Possible application of flow cytometry for evaluation of the structure and functional status of WASP in peripheral blood mononuclear cells; *European J Haematol* 2009; 82 (3): 223–30. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2008.01180.x
- Shcherbina A., Rosen F.S., Remold-O'Donnell E. WASP levels in platelets and lymphocytes of Wiskott-Aldrich syndrome patients correlate with cell dysfunction. *J Immunol* 1999; 163 (11): 6314–20.
- Ochs H.D. Mutations of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein affect protein expression and dictate the clinical phenotypes. *Immunol Res* 2009; 44 (1–3): 84–8. DOI 10.1007/s12026-008-8084-3
- Zhu Q., Zhang M., Blaese R.M., Derry J.M., Junker A., Francke U., et al. The Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked congenital thrombocytopenia are caused by mutations of the same gene. *Blood* 1995; 86 (10): 3797–804.
- Li M.M., Datto M., Duncavage E.J., Kulkarni S., Lindeman N., Roy S., et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017; 19 (1): 4–23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002
- Derry J.M., Kerns J.A., Weinberg K.I., Ochs H.D., Volpini V., Estivill X., et al. WASP gene mutations in Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia. *Hum Mol Genet* 1995; 4 (7): 1127–35.
- Notarangelo L.D., Mazza C., Giliani S., D'Aria C., Gandellini F., Ravelli C., et al. Missense mutations of the WASP gene cause intermittent X-linked thrombocytopenia. *Blood* 2002; 99 (6): 2268–9.
- Zhang J., Shi F., Badour K., Deng Y., McGavin M.K., Siminovitch K.A. WASp verprolin homology, cofilin homology and acidic region domain-mediated actin polymerization is required for T cell development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 (4): 2240–5.
- Parolini O., Resmann G., Haas O.A., Pawlowsky J., Gadner H., Knapp W., et al. X-linked Wiskott-Aldrich syndrome in a girl. *N Engl J Med* 1998; 338 (5): 291–5.
- Lutskiy M.I., Sasahara Y., Kenney D.M., Rosen F.S., Remold-O'Donnell E. Wiskott-Aldrich syndrome in a female. *Blood* 2002; 100 (8): 2763–8.
- Andreu N., Pujol-Moix N., Martinez-Lostao L., Oset M., Muñoz-Díaz E., Estivill X., et al. Wiskott-Aldrich syndrome in a female with skewed X-chromosome inactivation. *Blood Cells Mol Dis* 2003; 31 (3): 332–7.
- Van den Veyver I.B. Skewed X inactivation in X-linked disorders. *Semin Reprod Med* 2001; 19 (2): 183–91.

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.04.2020
Принята к печати 06.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-152-159

Аферез гемопоэтических стволовых клеток крови у детей с экстремально низкой массой тела, как это делаем мы: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Е.Е. Курникова, И.Г. Хамин, В.В. Шукин, Т.В. Шаманская, М.С. Фадеева, Д.Е. Першин, П.Е. Трахтман

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Курникова Елена Евгеньевна,
врач-трансфузиолог отделения
трансфузиологии, заготовки и
процессинга гемопоэтических стволовых
клеток ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: elena.kurnikova@fccho-moscow.ru

Полихимиотерапия, сопровождающаяся аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), способна улучшить результаты долгосрочной выживаемости пациентов с онкологическими и некоторыми неонкологическими заболеваниями. Осуществление мобилизации и сбора гемопоэтических стволовых клеток у детей с очень низкой массой тела может оказаться сложновыполнимой задачей. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование включены 19 детей с экстремально низкой массой тела. Медиана возраста составила 8 (5–14) мес, медиана массы тела – 7,5 (5,8–8,8) кг. Аферезы выполняли в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с применением седативных препаратов и с соблюдением условий профилактики анемии, гиповолемии, гипотермии. Было выполнено 19 аферезов гемопоэтических стволовых клеток с применением программы MNC сепаратора Spectra Optia. Проводили мобилизацию CD34⁺-клеток филграстимом, 3 детям дополнительно назначали плериксафор. Все 19 аферезов гемопоэтических стволовых клеток были успешны: медиана полученных доз клеток CD34⁺-клеток составила $18,7 \times 10^6/\text{кг}$ ($8,6\text{--}60,6 \times 10^6/\text{кг}$), медиана продолжительности афереза – 204 (161–351) мин. Случаев развития серьезных побочных явлений во время афереза не зафиксировано, однако у 6 (31%) детей мы столкнулись со сложностями в процессе установки венозного доступа. Осуществление сбора гемопоэтических стволовых клеток для проведения в дальнейшем высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК является выполнимой задачей даже для очень маленьких детей с экстремально низкой массой тела. Правильная подготовка к манипуляции, учет всех возможных факторов риска и технических особенностей позволяют избежать серьезных осложнений.

Ключевые слова: гемопоэтические стволовые клетки, мобилизация, аферез, плериксафор, педиатрические пациенты, низкая масса тела

Курникова Е.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 152–159.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-152-159

Apheresis of peripheral blood stem cells in children with very low body weight: a single centre experience

E.E. Kurnikova, I.G. Khamin, V.V. Shchukin, T.V. Shamanskaya, M.S. Fadeeva, D.E. Pershin, P.E. Trakhtman

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation

Polychemotherapy, accompanied by autologous hematopoietic stem cell transplantation, can improve the results of long-term survival of patients with cancer and some non-cancer diseases. Mobilizing and collecting hematopoietic stem cells in children with very low body weight can be a difficult task. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. 19 children with extremely low body weight was included in the current study. The median age was 8 (5–14) months, the median of body weight 7.5 (5.8–8.8) kg. Apheresis was performed in an ICU, using sedative therapy and in compliance with the conditions for the prevention of anemia, hypovolemia, hypothermia. 19 hematopoietic stem cell apheresis were performed using the Spectra Optia MNC separator program. Mobilization of CD34⁺ cells was performed with filgrastim; three children were additionally given plerixafor. All 19 hematopoietic stem cell apheresis were successful: the median of collected CD34⁺ cells was $18.7 \times 10^6/\text{kg}$ ($8.6\text{--}60.6 \times 10^6/\text{kg}$), the median apheresis duration was 204 (161–351) min. Serious side effects during apheresis were not recorded, however, in 6 children (31%) we encountered difficulties in the process of installing central venous access. The collection of hematopoietic stem cells for the future high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cells is a feasible task even for very young children with extremely low body weight. Correct preparation for manipulation, taking into account all possible risk factors and technical features, can avoid serious complications.

Key words: hematopoietic stem cells, mobilization, apheresis, plerixafor, pediatric, low-weight

Kurnikova E.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 152–159.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-152-159

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 02.04.2020

Accepted 06.05.2020

Correspondence:

Elena E. Kurnikova, Hematologist
Department of Pediatric Hematology,
Oncology, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology, Immunology
Ministry of Healthcare of Russian
Federation.
Address: Russia, 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: elena.kurnikova@fccho-moscow.ru

Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в наши дни включена в стандарты терапии множества онкологических и неонкологических заболеваний в педиатрии, таких как солидные опухоли, опухоли центральной нервной системы, аутоиммунные заболевания. Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) периферической крови (ПК) заменили костный мозг как основной источник клеток-предшественников для ауто-ТГСК и все чаще используются для проведения аллогенных и гаплоидентичных трансплантаций ГСК (ТГСК) [1–4]. Сложность проведения лейкаферезов у очень маленьких детей (с массой тела менее 9 кг) связана со многими техническими и клиническими факторами, такими как крайне низкий объем циркулирующей крови (ОЦК) и относительно большой объем экстракорпорального контура, связанный с этим риск гиповолемических нарушений и гипотермии; антикоагуляция и сложность распознавания цитратной токсичности; поведенческие и коммуникативные особенности; необходимость адекватного сосудистого доступа и сложность этой задачи в связи с анатомическими особенностями малышей [5–7]. Цитратная токсичность (один из нежелательных побочных эффектов афереза) у маленьких детей проявляется гораздо тяжелее, чем у взрослых и может носить жизнеугрожающий характер. Существующие в педиатрии протоколы химиотерапии (ХТ) и предтрансплантационной подготовки зачастую требуют сбора большого количества CD34⁺-клеток, что оставляет необходимость оптимизации мобилизации ГСК, проведения аферезов увеличенного объема, чтобы снизить количество процедур [7–9]. В настоящем обзоре мы хотим рассказать о нашем опыте мобилизации и проведения аферезов ГСК у пациентов с экстремально низкой массой тела, собранном в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за период с апреля 2012 г. по январь 2020 г. включительно.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Был проведен ретроспективный анализ результатов мобилизации и аферезов периферических стволовых клеток крови у детей с очень низкой массой тела за период с апреля 2012 г. по январь 2020 г. включительно.

Пациенты. Была выделена группа из 19 детей с массой тела менее 9 кг. Медиана возраста составила 8 (5–14) мес, медиана массы тела – 7,5 (5,8–8,8) кг. Характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1
Характеристика пациентов

Table 1
Patient characteristics

Параметр Parameter	Значение Value
Число пациентов, <i>n</i> Number of patients, <i>n</i>	19
Пол (мальчики/девочки) Gender (male/female)	8/11
Медиана возраста (разброс), мес Age, median (range), months	8 (5–14)
Медиана массы тела (разброс), кг Body weight, median (range), kg	7,5 (5,8–8,8)
Медиана ОЦК (разброс), мл TBV, median (range), ml	750 (520–880)
Число пациентов с нейробластомой, <i>n</i> Patients with neuroblastoma, <i>n</i>	18
Число пациентов с герминогенно-клеточной опухолью, <i>n</i> Patients with Germ cell tumor, <i>n</i>	1

Notes. TBV – total blood volume.

Мобилизация. Мобилизацию CD34⁺-клеток начинали на фоне восстановления кроветворения после проведенного блока ХТ согласно протоколу лечения. Медиана количества блоков перед аферезом – 3 (2–6). Критерий старта мобилизации – прирост числа лейкоцитов выше 1×10^6 /мл, восстановление тромбоцитарного роста во внимание не принималось. Для мобилизации использовали гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) филграстим (Лейкостим, ЗАО «Биокад», Россия; Зарсио, Ай Ди Ти Биология ГмБХ, Германия) в стандартной дозе 10 мкг/кг в день, который вводили подкожно в утренние часы. Мониторинг числа CD34⁺-клеток в ПК проводили ежедневно, начиная с 3-го дня стимуляции, последний контроль – в день афереза. Если к 5-му дню от начала стимуляции количество CD34⁺-клеток в ПК было меньше 20 кл/мкл, то к мобилизации добавляли плериксафор (Мозобаил, Джензайм Лтд, Великобритания) в дозе 0,24 мг/кг подкожно за 10 ч до афереза. Последняя доза Г-КСФ в день афереза вводилась за 2–4 ч до его начала.

Аферезы гемопоэтических стволовых клеток. Аферез планировали на следующий день после фиксации выброса CD34⁺-клеток в ПК > 20 кл/мкл (4–6-й день от начала стимуляции). Накануне афереза производили установку центрального венозного катетера (ЦВК). Всем детям перед установкой ЦВК проводили доплерографическое исследование бедренных сосудов, благодаря которому подбирали катетер оптимального размера. Для проведения аферезов у очень маленьких детей в нашем Центре используются двухканальные катетеры Certofix 5Fr (BBraun Melsungen AD, Melsungen, Germany), GamCath 6,5 Fr (Gambro Katheter Technik Hochingen, Hochingen, Germany) или 2 одноканальных катетера Certofix 18G (если из-за недоста-

точного диаметра вен установка двухканального ЦВК была невозможна) – бедренный доступ для забора крови, а ранее установленный подключичный – для возврата. Оптимально наличие 3 каналов для сосудистого доступа (2 для непосредственного обеспечения афереза и отдельный канал для инфузионной терапии). ЦВК никогда не устанавливали до получения удовлетворительного результата CD34⁺-клеток, чтобы исключить ненужную инвазивную манипуляцию у детей, проваливших данную попытку мобилизации; преждевременная установка также нежелательна из-за повышения риска осложнений катетеризации.

Аферезы ГСК детям с низкой массой тела проводили в отделении реанимации и интенсивной терапии в комфортных условиях в присутствии матерей. В целях профилактики гипотермии применялись устройства, поддерживающие температуру тела пациента Dräger Caleo SW 2.n (Dräger Medical AG&Co.KG, Lubec, Germany) и Equator EQ-5000 (Smiths Medical ASD Inc, Rockland, MA, USA), подогреватель крови возвратной линии S-line Barkey (Barkey GmbH&Co.KG, Gewerbestr, Germany). Осуществляли постоянный мониторинг электрокардиограммы, артериального давления, оксигенации. Большинству маленьких пациентов требовалась седативная терапия для обеспечения адекватности процедуры – пропופол в дозе 1–1,5 мг/кг/ч.

Экстракорпоральный контур сепаратора заполнялся единицей донорской, облученной в дозе 25Гр, лейкофильтрованной, эритроцитной взвеси. Накануне афереза обязательно проводили биологическую пробу с 50 мл эритроцитной взвеси из подобранной единицы. Разведение эритроцитной взвеси физиологическим раствором натрия хлорида для достижения гематокрита, близкого к гематокриту ребенка, выполняли в том случае, если для проведения афереза были установлены катетеры Certofix (из-за их маленького внутреннего диаметра).

Требования к гемограмме перед аферезом: минимальный допустимый уровень тромбоцитов составляет $50 \times 10^6/\text{мл}$, гемоглобина – выше 90 г/л. При необходимости проводили трансфузионную поддержку.

Лейкаферезы выполняли с применением программы сбора мононуклеаров на сепараторе Spectra Optia, программное обеспечение версий 6, 9 и 11 (Terumo BCT Inc, Lakewood, CO, USA). В качестве антикоагулянта использовали цитрат декстрозы, формула А (ACD-A, Haemonetics®, Haemonetics Corp, Massachusetts, USA). Особенностью этой программы является лимит скорости потока не менее 10 мл/мин. С учетом наличия ряда дефолтных параметров, существующих как для безопасности пациента, так и для сохранения работоспособности системы (скорость введения цитрата в пациента и соотношение крови и цитрата в контуре) и взаимосвязанности этих пара-

метров, выбирается оптимальное их сочетание для достижения скорости потока не менее 10 мл/мин. Шаг 1 – соотношение крови и цитрата в контуре 15:1; шаг 2 – поэтапное увеличение скорости введения цитрата в пациента, но не более 1,2 мл/л ОЦК/мин. Если этих шагов недостаточно и скорость потока забора все еще остается ниже 10 мл/мин, продолжается постепенное увеличение скорости введения цитрата в пациента до достижения целевой скорости, но имея в виду риск тяжелой цитратной токсичности для пациента. В таких случаях проводили профилактическую инфузию глюконата кальция.

Целевая доза CD34⁺-клеток для каждой успешной ауто-ТГСК – $5 \times 10^6/\text{кг}$. Достаточной дозой CD34⁺-клеток для ауто-ТГСК после мобилизации с плериксафором считается $3 \times 10^6/\text{кг}$. Субоптимальной дозой CD34⁺-клеток для каждой ТГСК является $2\text{--}4 \times 10^6/\text{кг}$. Согласно протоколу лечения пациентам с герминогенно-клеточной опухолью планировалось до 3 ауто-ТГСК, с медуллобластомой – 2. Если уровень мобилизации больного был хорошим и не возникало никаких технических или клинических препятствий, то для всех пациентов с нейробластомой собиралось клеток на 2 клеточные поддержки за 1 аферез (т. е. CD34⁺-клеток $\geq 10 \times 10^6/\text{кг}$). Повторный аферез для пациентов с нейробластомой рассматривался только если доза CD34⁺-клеток после первого афереза была меньше $5 \times 10^6/\text{кг}$.

Для достижения таких результатов часто требуется проведение афереза большего объема, чем стандартный. В зависимости от продолжительности аферезов мы условно разделили их на группы: стандартный аферез (SVA) – не более 2,0 обработанных ОЦК, средний аферез (MVA) – 2,1–2,99 обработанных ОЦК, аферез большого объема (LVA) – 3,0–4,99 обработанных ОЦК.

Лабораторные методы. Для определения количества стволовых CD34⁺-клеток в образцах ПК и продукте афереза в нашем Центре используется протокол исследования ISHAGE (International Society of Hemotherapy and Graft Engineering) [10]. Абсолютное количество CD34⁺-клеток вычисляли двухплатформенным методом: умножением процентного значения количества стволовых клеток и абсолютного количества лейкоцитов, полученных на проточном цитометре (BD FACS Canto TM II, Becton-Dickinson, New Jersey, USA) и гематологическом анализаторе (Sysmex XS800i, SYSMEX Corporation, Kobe, Japan) соответственно. Количество ГСК определяли по экспрессии мембранных маркеров CD34 и CD45 в реакции прямой иммунофлуоресценции с моноклональными антителами, меченными фикоэритрином и флуоресцеинизотиоцианатом (Becton-Dickinson, New Jersey, USA). Окрашивание первично

меченными моноклональными антителами осуществляли согласно инструкции производителя. После инкубации клеток с антителами в суспензию добавляли раствор, лизирующий эритроциты (FACS Pharm Lyse, BD), затем отмывали фосфатно-солевым буфером (Cell Wah, BD).

Расчет эффективности сбора (CE2). Для оценки эффективности сбора CD34⁺-клеток использовали показатель CE2, вычислявшийся по ранее описанной формуле [11]:

$CE2 (\%) = (CD34^+/\text{мл продукта} \times V \text{ продукта}) / (CD34^+ \text{ до афереза} \times \text{обработанный ОЦК})$.

Статистический анализ. Унивариантный статистический анализ выполнен с применением программы XL Stat.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего за указанный промежуток времени в нашем Центре было выполнено 20 попыток мобилизации для 19 пациентов с экстремально низкой массой тела. Первая попытка мобилизации у

одного ребенка была успешной, но не завершилась аферезом из-за серьезной травмы сосуда при катеризации. Вторая попытка после следующего блока ХТ была успешной, и аферез состоялся. Всем пациентам требуемую для ауто-ТГСК дозу клеток удалось собрать за 1 аферез и повторных не потребовалось.

Было проведено 19 аферезов ГСК у 19 пациентов. Медиана количества блоков предшествующей ХТ – 3 (2–6), медиана количества дней от начала последнего блока ХТ до начала мобилизации – 19 (12–22). Большинству пациентов для мобилизации CD34⁺-клеток было достаточно препаратов Г-КСФ, 3 (16%) из 19 пациентов к мобилизации был добавлен плериксафор. Дата старта мобилизации одному пациенту в группе моно-Г-КСФ была определена неверно, из-за чего был упущен пик мобилизации, аферез состоялся на 6-й день, но все равно было достаточно CD34⁺-клеток. У 6 (32%) из 19 детей аферез состоялся на 4-й день от начала мобилизации, у 9 (47%) – на 5-й, у 4 (21%) – на 6-й день.

Не удалось установить двухканальный ЦВК 9 детям, и аферез выполняли через 2 одноканальных катетера (предустановленный подключичный и дополнительный бедренный доступ).

Таблица 2
Основные характеристики результатов мобилизации и аферезов

Table 2
The main characteristics of the results of mobilization and apheresis

Параметр Parameter	Моно-Г-КСФ G-CSF alone n = 16	Г-КСФ + плериксафор G-CSF + plerixafor n = 3
Лейкоциты в ПК накануне афереза, × 10 ⁶ /мл WBC day before apheresis, median (range), ×10 ⁶ /ml	10,8 (3,3–47)	14,7 (10,8–48)
CD34 ⁺ в ПК накануне афереза, % CD34 ⁺ day before apheresis, median (range), %	0,77 (0,07–2,5)	0,13 (0,03–0,17)
CD34 ⁺ в ПК накануне афереза, кл/мкл CD34 ⁺ day before apheresis, median (range), cells/μL	70 (22–508)	18 (13–19)
Лейкоциты в ПК в день афереза, × 10 ⁶ /мл WBC apheresis day, median (range), × 10 ⁶ /ml	21 (6–55)	31 (24–53)
CD34 ⁺ в ПК в день афереза, % CD34 ⁺ apheresis day, median (range), %	0,87 (0,09–3,1)	0,14 (0,1–0,36)
CD34 ⁺ в ПК в день афереза, кл/мкл CD34 ⁺ apheresis day, median (range), cells/μL	166 (34–451)	51 (43–89)
Прирост CD34 ⁺ в ПК, кл/мкл CD34 ⁺ Increment, median (range), cells/μL	61 (12–318)	38 (26–70)
Кратность увеличения CD34 ⁺ Increment CD34 ⁺ fold, median (range)	1,9 (1,1–13,5)	3,8 (2,4–4,7)
Уменьшение CD34 ⁺ , кл/мкл Decrease of CD34 ⁺ , median (range), cells/μL	234 (n= 1)	–
Обработано ОЦК TBV processed, median (range)	2,45 (2–4,3)	3,2 (2,7–3,7)
Продолжительность афереза, мин Apheresis duration, median (range), min	208 (161–351)	204 (157–284)
Эффективность сбора (CE2), % collection efficiency (CE2), median(range), %	57 (29–97)	40 (33–81)
Абсолютное количество нуклеаров, × 10 ⁹ TNC, median (range), × 10 ⁹	10,4 (6,8–22,5)	11,5 (8–13,5)
CD34 ⁺ в продукте афереза, % CD34 ⁺ in apheresis product, median(range), %	1,6 (0,56–4,35)	0,48 (0,43–0,62)
CD34 ⁺ в продукте афереза, × 10 ⁶ CD34 ⁺ in apheresis product, median (range), × 10 ⁶	148 (64–497)	55 (50–58)
Доза CD34 ⁺ , × 10 ⁶ /кг CD34 ⁺ , median (range), × 10 ⁶ /kg	18,9 (8,6–60,6)	8,7 (7,4–9,2)

Notes. WBC – white blood cell; TNC – total nuclear cells; G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor.

Основные данные результатов мобилизации и аферезов приведены в *таблице 2*.

В качестве седативной терапии для первого из этих детей был выбран дормикум, качество такой седации нас не устроило, в дальнейшем мы применяли пропופол. Троицким детям аферез выполнен без седативной терапии.

До и после афереза контролировались уровни электролитов и глюкозы, кислотно-щелочное состояние и общий анализ крови. На протяжении всего афереза проводили мониторинг электрокардиограммы, оксигенации, артериального давления и термометрии.

В 85% случаев аферез выполнялся в полуавтоматическом режиме. Медиана скорости потока забора крови 10 (10,0–11,7) мл/мин, скорости введения ACD в пациента 1,1 (0,9–1,5) мл/л ОЦК/мин, содержания ACD в системе 12:1 (10:1–15:1) – неадекватная коагуляция в системе, потребовавшая увеличения ACD в системе до 10:1, отмечена только у 1 пациента. С 2019 г. для профилактики повышенной коагуляции в системе мы используем комбинацию ACD + гепарин.

При том, что целевым значением дозы CD34⁺-клеток для каждого ребенка стало 10×10^6 /кг, распределение «объемности» аферезов для обеспечения такого результата было следующим: SVA – 2 пациента, MVA – 11, LVA – 3.

Трансфузии тромбоцитного концентрата перед аферезом требовались 5 детям. После завершения афереза была отмечена деплеция тромбоцитов в ПК, но трансфузии не потребовались. Частичный возврат крови выполнен 7 из 19 детей. Только у 3 пациентов отмечалось небольшое снижение гематокрита максимум на 3,6%, у остальных детей данный показатель после афереза остался стабильным. Среди тех, кому был выполнен возврат крови, падения гематокрита не отмечено.

Побочные эффекты. Токсичность мобилизации Г-КСФ была отмечена у 2 (10%) детей – повышение температуры до фебрильных цифр на фоне хорошего самочувствия. Дополнительной токсичности после введения плериксафора у 3 детей не отмечено.

У 6 детей зафиксировано 8 событий, связанных с установкой ЦВК: клинически значимая травма сосуда, из-за которой аферез был отменен и успешно выполнен после следующего блока ХТ, – 1; неоднократная пункция сосуда – 4; пункция одноименной артерии – 2; развитие гематомы – 1.

Технические сложности, связанные с работой катетера, требовавшие коррекции позиции ЦВК, зафиксированы в 1 случае. Неадекватная коагуляция в коннекторе – 1. Цитратная токсичность – 0.

Снижение уровня тромбоцитов после афереза не было клинически значимым и не препятствовало

удалению ЦВК (минимум 40×10^9 /л, медиана 123×10^9 /л).

После афереза не было зафиксировано ни одного случая клинически значимого снижения уровня гематокрита и гемоглобина.

Умеренные электролитные нарушения, требовавшие коррекции после завершения афереза, отмечены у 3 детей: гипокалиемия до 2,7 ммоль/л и снижение уровня ионизированного кальция до 1,02 ммоль/л.

Не было зафиксировано ни одного случая клинически значимых гемодинамических, дыхательных нарушений, гипотермии, осложнений трансфузий эритроцитов или других осложнений лейкоаферезов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение терапевтических аферезов у маленьких детей, аферезов ГСК в частности, потенциально связано с большим риском возникновения осложнений из-за особенностей педиатрических пациентов [12]. Наиболее тяжелые осложнения, с которыми можно столкнуться, это гиповолемия, гипотензия, анемический синдром, гипотермия, цитратная токсичность [1, 12, 13]. Симптомы цитратной токсичности у детей отличаются от таковых у взрослых. Это может быть боль в животе, рвота, бледность, беспокойство, тахикардия, брадикардия, гипотензия. Причем гипотензия может быть первым симптомом гипокальциемии у маленьких детей. Поэтому дифференциальная диагностика осложнений афереза у самых маленьких детей может вызывать затруднения и требует опыта. Так как клинические проявления осложнений афереза у маленьких детей неспецифические и схожи между собой, могут протекать очень тяжело, с нарушениями сердечно-легочной деятельности, стоит проводить их в отделении реанимации и интенсивной терапии с постоянным мониторингом витальных показателей. Помимо этих факторов, беспокойное поведение ребенка может стать серьезным препятствием эффективного проведения процедуры и значительно затруднить оценку состояния пациента. Облегчить проведение манипуляции может седативная терапия [14]. Проведение адекватной седативной терапии также возможно только в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Продолжительность афереза у таких маленьких детей должна быть как можно меньше из-за кумулятивного риска цитратной токсичности и сложности поддержания седации.

Чтобы собрать необходимое количество CD34⁺-клеток за 1 аферез, продолжительность которого будет не более 4 ч, стоит уделить внимание и качеству мобилизации. Решение проблемы эффективной мобилизации остается важным аспектом для

обеспечения пациентов качественным клеточным продуктом для трансплантации. Роль оптимальной тактики мобилизации и выбора оптимального дня для старта афереза сложно недооценить. В настоящее время существуют различные режимы мобилизации гемопоэтических клеток-предшественников, включающие комбинации ХТ и Г-КСФ, моно-Г-КСФ, комбинации различных ростовых факторов. Настоящим прорывом в решении проблемы плохой мобилизации CD34⁺-клеток стало появление плериксафора [15]. Многие институты разрабатывают собственные алгоритмы мобилизации, позволяющие снизить количество попыток мобилизации и аферезов, улучшить качество мобилизации стволовых клеток с наименьшими финансовыми затратами [15–17].

Мобилизация ГСК в нашем Центре начинается на фоне восстановления гемопоэза после проведенного блока ХТ согласно протоколу лечения. На 3–4-й день от начала мобилизации (через 2–3 введения Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг в день) мы начинали контролировать число CD34⁺-клеток в ПК. На 4-й день от начала мобилизации аферез был запланирован тем детям, у которых при первом контроле на 3-й день был отмечен выброс CD34⁺-клеток в ПК выше 50 кл/мкл (медиана 91 (57–273) кл/мкл). Если и к 5-му дню от начала мобилизации число CD34⁺-клеток в ПК было < 20 кл/мкл, то к мобилизации добавляли плериксафор. Доза CD34⁺-клеток, которую возможно собрать за 1 аферез, находится в прямой зависимости от числа CD34⁺-клеток в ПК, продолжительности афереза и качества (эффективности) сбора. Имея желание провести максимально короткий аферез, зачастую не имея возможности влиять на эффективность сбора, оптимально стремиться к числу CD34⁺-клеток в день афереза 40 кл/мкл и более.

Установка адекватного сосудистого доступа в детской практике также требует навыков и лимитирует возможность выполнения афереза. За период с апреля 2012 г. по январь 2020 г. включительно в нашем Центре проведено 19 аферезов ГСК у 19 детей с массой тела менее 9 кг. Наиболее значимой проблемой, с которой мы столкнулись при подготовке детей к аферезу, стали осложнения, связанные с установкой дополнительного ЦВК, – зафиксированы у 6 (31%) пациентов. Наиболее тяжелым осложнением была травма внутренней яремной вены, из-за которой был отменен аферез. Избежать значительно большего количества осложнений катетеризации позволяет доплерографическое исследование сосудов, благодаря которому анестезиолог может подобрать оптимальный по размеру ЦВК. Мы не отводим большой роли проблеме рециркуляции крови между каналами и предпочитаем использовать для афереза двухканальные катетеры без обяза-

тельного использования альтернативного доступа для линии возврата крови [7, 18, 19]. Но наличие 3-го канала сосудистого доступа оптимально для параллельного введения медикаментов.

Для обеспечения качественной седативной терапии нет единых рекомендаций – могут применяться различные препараты, одобренные в педиатрической практике. F. Ravagnani и соавт. [14] опубликовали интересные данные об использовании общей анестезии для обеспечения аферезов ГСК в группе компрометированных педиатрических пациентов ($n = 47$). Для детей до 3 лет была использована комбинация пропофол + фентанил + панкуроний, затем анестезию поддерживали севофлураном через эндотрахеальную трубку. Для детей старше 3 лет использовали комбинацию пропофол + фентанил, поддерживали пропофолом на фоне оксигенотерапии с применением ларингеальной маски. Авторами не было зафиксировано побочных эффектов, связанных с анестезией при продолжительности аферезов от 128 до 220 мин, медиана 170 мин. Было отмечено только 2 технические проблемы, из-за которых потребовались повторные аферезы – невозможность обеспечить адекватный поток крови в одном случае и коагуляция продукта афереза – в другом. Последнее осложнение было отнесено к применению пропофола, так как все другие возможные причины со стороны пациента были исключены. Мы не сталкивались с подобным явлением в нашей практике, но, справедливо говоря, применяемые нами дозы пропофола были значительно ниже. В целом мы поддерживаем идею, что применение седативной терапии необходимо для обеспечения эффективности и комфорта у очень маленьких детей, но для применения общей анестезии нужны особенно веские причины [20]. За все время применения пропофола в небольших дозах, не требующих оксигенотерапии или вспомогательной вентиляции, мы не сталкивались с клинически значимыми побочными эффектами, такая седация была эффективной и безопасной.

Для поддержания гемодинамической стабильности пациентов использовалось заполнение экстракорпорального контура сепаратора донорскими эритроцитами как с разведением физиологического раствора, так и без него. Мы ни разу не столкнулись с явлениями гиповолемии и гипотензии в течение процедур и после их окончания, не было зафиксировано ни одного случая анемии, потребовавшей трансфузии эритроцитов после афереза. Возможности сепаратора Spectra Optia позволяют легко оценить текущий баланс жидкостей, выполнить частичный возврат крови (40–50 мл), что позволяет извлечь дополнительную выгоду от заполнения контура донорскими эритроцитами без риска перегрузки маленького пациента объемом. Однако стоит отме-

тить позитивный опыт В. Cherqaoui и соавт., практикующих заполнение контура донорскими эритроцитами, только если экстракорпоральный контур превышает 40% ОЦК ребенка, что соответствует массе тела 6 кг при проведении афереза с помощью сепаратора Spectra Optia [21]. Желаемый уровень гемоглобина перед аферезом был 140 г/л. Авторами была отмечена хорошая переносимость процедур без каких-либо осложнений.

Как говорилось выше, особенностью программы сбора мононуклеарных клеток с помощью сепаратора Spectra Optia является лимит скорости потока крови 10 мл/мин. Минимальной дефолтной скоростью у пациента с самым низким ОЦК была 5,5 мл/мин. После изменения всех влияющих на скорость параметров в безопасных пределах, запрограммированных производителем, скорость потока все еще оставалась ниже 10 мл/мин и потребовалось изменение скорости инфузии антикоагулянта в пациента до 1,4 мл/л ОЦК/мин для обеспечения рабочей скорости. Именно из-за частой работы с максимальной или превышающей безопасные пределы скоростью введения цитрата в пациента дети с экстремально низкой массой тела находятся в зоне риска развития цитратной токсичности. Во многих медицинских центрах практикуются профилактическое введение кальция и других электролитов, мониторинг уровней калия, натрия, кальция и общего анализа крови в процессе афереза [11, 19, 20, 22]. Мы ограничились обязательным клиническим анализом крови и кислотно-щелочного состояния до и после афереза с коррекцией в случае отклонений от нормы. Об отсутствии необходимости профилактических инфузий кальция говорят и другие авторы [14]. До 40–45% ОЦК ребенка может находиться экстракорпорально, поэтому крайне важно использовать подогреватель крови для возвратной линии и согреть самого пациента.

Для достижения целевых значений ГСК в трансплантате часто требуется проведение афереза большего, чем стандартный. Аферезом большого объема считается тот, за время которого обрабатывается от 3 ОЦК. Исторически применение большеобъемных аферезов у детей началось с использованием сепараторов Cobe Spectra, позволяющих применять для антикоагуляции гепарин [7, 11, 18, 23]. При этом для антикоагуляции использовали смесь ACD-A и гепарина [1, 7, 13, 14, 18], скорость потока увеличивалась за счет изменения соотношения inlet:AC ratio до 18:1–30:1, что позволяло значительно увеличить скорость потока крови, сократить время афереза, снизить вероятность развития цитратных реакций. Проведение лейкоаферезов на сепараторе Spectra Optia с помощью программы сбора мононуклеаров имеет ряд особенностей, нетипичных для сепаратора предыдущего поколения. Прежде всего, это неадекватная

антикоагуляция в контуре, которая может серьезно препятствовать поступлению слоя клеток в трубку сбора. При возникновении этого явления требуется изменить соотношение крови и цитрата в контуре – увеличить содержание ACD. Это явление встречается довольно часто, может требовать изменения соотношения крови и ACD до 10:1 или 8:1, что приводит к удлинению афереза (перерасчет безопасной дозы цитрата, поступающего в пациента и снижение скорости потока). Чтобы в таких условиях обеспечить скорость потока крови 10 мл/мин без большого превышения безопасных значений введения цитрата в пациента, с 2019 г. мы практикуем комбинированную антикоагуляцию ACD + гепарин, что не решает эту проблему полностью, но позволяет поддерживать соотношение крови и цитрата в контуре у маленьких детей 15:1–12:1. Существуют публикации о проведении аферезов большого объема на сепараторе Spectra Optia за счет увеличения скорости потока крови 2 способами. Первый – превышение рекомендованного максимального введения цитрата в пациента до 2,5 мл/л ОЦК/мин (установленный лимит 1,2 мл/л ОЦК/мин) и второй – изменение соотношения цитрата и крови в системе до 1:20 с болюсным введением внутривенно гепарина в дозе 100 Ед/кг [19]. Но в целом именно у очень маленьких детей выполнение аферезов большого объема не приводит к значительной пролонгации процедуры из-за необходимости увеличения скорости потока значительно выше дефолтной. И значительное увеличение продолжительности афереза связано, прежде всего, с низким числом CD34⁺-клеток в ПК и техническими проблемами.

Не так давно в России стала доступной опция реализации аферезов большого объема на сепараторе Spectra Optia, аналогичная выполнению на сепараторе Cobe Spectra. Это стало возможно после появления новой программы непрерывного сбора мононуклеаров с применением сета IDL. Но работа данной программы имеет ряд своих особенностей, и насколько она может быть подходящей для когорты детей с крайне низкой массой тела, пока неясно.

Проведя 19 аферезов очень маленьким детям, мы ни разу не столкнулись с возникновением тяжелых осложнений. О хорошей в целом переносимости аферезов с нетяжелыми осложнениями говорят и другие авторы [13, 21].

ВЫВОДЫ

Выполнение аферезов ГСК у детей с крайне низкой массой тела требует тщательного планирования и подготовки, может быть проведено в условиях, обеспечивающих максимальную безопасность процедуры для пациента и возможность момен-

тального оказания помощи. Эта задача выполнима, процедуры являются относительно безопасными. Побочные явления чаще всего сопряжены с техническими сложностями катетеризации таких маленьких пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kurnikova E.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4767-5382>

Khamin I.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8264-2258>

Shchukin V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7945-2565>

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Fadeeva M.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6553-2505>

Pershin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

Trakhtman P.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Литература

- Sevilla J., Gonzalez-Vicent M., Madero L., Diaz M.A. Peripheral blood progenitor cell collection in low-weight children. *J Hematother Stem Cell Res* 2002; 11 (4): 633–42.
- Diaz M.A., Kanold J., Vincent M.G., Halle P., Madero L., Deméocq F. Using peripheral blood progenitor cells (PBPC) for transplantation in pediatric patients: a state-of-art review. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26 (12): 1291–8.
- Watanabe T., Kawano Y., Watanabe A., Takaue Y. Autologous and allogeneic transplantation with peripheral blood CD34+ cells: a pediatric experience. *Haematologica* 199; 84 (2): 167–76.
- Baldero H., Gratwohl M., Gratwohl A., Tichelli A., Niederwieser D., Madrigal A., Frauendorfer K.; European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46 (4): 485–501. DOI: 10.1038/bmt.2011.11
- Takaue Y., Kawano Y., Abe T., Okamoto Y., Suzue T., Shimizu T., et al. Collection and transplantation of peripheral blood stem cells in very small children weighing 20 kg or less. *Blood* 1995; 86 (1): 372–80.
- Delaney M., Copocelli K.E., Eder A.F., Schneiderman J., Schwartz J., Sloan S.R., et al. An international survey of pediatric apheresis practice. *J Clin Apher* 2014; 29 (2): 120–6. DOI: 10.1002/jca.21301
- Delgado J., Fernandez-Jimenez M.C., Martinez A., Sastre A., Garcia-Miguel P., Hernandez-Navarro F., Arrieta R. Analysis of factors affecting PBPC collection in low-weight children with malignant disorders. *Cytotherapy* 2004; 6(1): 43–9.
- Cecyn K.Z., Seber A., Ginani V.C., Gonçalves A.V., Caram E.M., Oguro T., et al. Large-volume leukapheresis for peripheral blood progenitor cell collection in low body weight pediatric patients: a single center experience. *Transfus Apher Sci* 2005; 32 (3): 269–74.
- Thorarindottir H.K., Rood B., Kamani N., Lafond D., Perez-Albuerne E., Loechecht B., et al. Outcome for children <4 years of age with malignant CNS tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48 (3): 278–84.
- Sutherland D.R., Anderson L., Keeney M., Nayar R., Chin-Yee I. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. *International Society of Hemotherapy and Graft Engineering. J Hematother* 1996; 5 (3): 213–26.
- Dubrovsky L., Wong E.C., Perez-Albuerne E., Loechecht B., Kamani N., Sande J., et al. CD34+ collection efficiency as a function of blood volumes processed in Pediatric autologous peripheral blood stem cell collection. *J Clin Apher* 2011; 26 (3): 131–7. DOI: 10.1002/jca.20281
- Michon B., Moghrabi A., Winikoff R., Barrette S., Bernstein M.L., Champagne J., et al. Complications of apheresis in children. *Transfusion* 2007; 47 (10): 1837–42.
- Sevilla J., Plaza S.F., Gonzalez-Vicent M., Las-saletta A., Ramirez M., Madero L., Diaz M.A. PBSC collection in extremely low weight infants: a single-center experience. *Cytotherapy* 2007; 9 (4): 356–61.
- Ravagnani F., Coluccia P., Notti P., Arienti F., Bompadre A., Avella M., et al. Peripheral blood stem cell collection in pediatric patients: feasibility of leukapheresis under anesthesia in uncompliant small children with solid tumors. *J Clin Apher* 2006; 21 (2): 85–91.
- Maschan A.A., Balashov D.N., Kurnikova E.E., Trakhtman P.E., Boyakova E.V., Skorobogatova E.V., et al. Efficacy of plerixafor in children with malignant tumors failing to mobilize a sufficient number of hematopoietic progenitors with G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (8): 1089–91. DOI: 10.1038/bmt.2015.71
- Duong H.K., Savani B.N., Copelan E., Devine S., Costa L.J., Wingard J.R., et al. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (9): 1262–73. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.05.003
- Giralt S., Costa L., Schriber J., Dipersio J., Maziarz R., McCarty J., et al. Optimizing Autologous Stem Cell Mobilization Strategies to Improve Patient Outcomes: Consensus Guidelines and Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (3): 295–308. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013
- Liao Y.M., Yeh C.J., Shu H.L., Lin P.C., Chang T.T., Chiou S.S. Successful large-volume leukapheresis for hematopoietic stem cell collection in a very-low-weight brain tumor infant with coagulopathy. *Pediatr Neonatol* 2013; 54 (3): 211–3. DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.03.007
- Sörensen J., Jarisch A., Smorta C., Köhl U., Bader P., Seifried E., Böning H. Pediatric apheresis with a novel apheresis device with electronic interface control. *Transfusion* 2013; 53 (4): 761–5. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03823.x
- Sauer H., Roland H., Ulla L., Ortrud D., Jürgen F. Leukapheresis in children weighing less than 20 kg. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58 (4): 627–9. DOI: 10.1002/pbc.24048
- Cherqaoui B., Rouel N., Auvrignon A., Defachelles A.S., Deméocq F., Kanold J., Merlin E. Peripheral blood stem cell collection in low-weight children: retrospective comparison of two apheresis devices. *Transfusion* 2014; 54 (5): 1371–8.
- Humpe A., Riggert J., Munzel U., Köhler M. A prospective, randomized, sequential crossover trial of large-volume versus normal-volume leukapheresis procedures: effects on serum electrolytes, platelet counts, and other coagulation measures. *Transfusion* 2000; 40 (3): 368–74.
- Eid K.A., Miranda E.C., Aguiar Sdos S. Mobilization and collection of CD34+ cells for autologous transplantation of peripheral blood hematopoietic progenitor cells in children: analysis of two different granulocyte-colony stimulating factor doses. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2015; 37 (3): 160–6. DOI: 10.1016/j.bjhh.2015.02.006

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 08.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-160-164

Оценка эффективности подбора неродственных доноров гемопозитических стволовых клеток для российских пациентов в регистре ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России

М.А. Логинова, И.В. Парамонов

ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров

Контактная информация:

Логинова Мария Александровна,
канд. биол. наук, заведующая научно-
исследовательской лабораторией
прикладной иммуногенетики ФГБУН
«Кировский НИИ гематологии
и переливания крови Федерального
медико-биологического агентства».
Адрес: 610027, Киров,
ул. Красноармейская, 72
E-mail: loginova@niigpk.ru

Проведена оценка эффективности регистра ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России, включавшего по состоянию на 01.01.2019 35 117 доноров гемопозитических стволовых клеток, рекрутированных в 22 регионах Российской Федерации. Установлено, что относительно небольшой регистр позволяет подобрать хотя бы одного полностью совместимого донора для 43% российских пациентов. Достаточная репрезентативность регистра доноров гемопозитических стволовых клеток подтверждена высокой конкордантностью установленного HLA-профиля гаплотипов популяции доноров и когорты пациентов, для которых осуществлялся поиск совместимых доноров. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России.

Ключевые слова: регистр доноров, частота встречаемости, HLA-гаплотип, репрезентативность, эффективность

Логинова М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 160–164.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-160-164

An assessment of the effectiveness of the search for unrelated hematopoietic stem cell donors for russian patients in the registry of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency of Russia

M.A. Loginova, I.V. Paramonov

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency, Kirov

We assessed the effectiveness of the registry of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency of Russia, with a total of 35,117 hematopoietic stem cell donors recruited in 22 regions of the Russian Federation (as of 01 January 2019). It was established that a relatively small registry would be sufficient to find at least one fully matched donor for 43% of Russian patients. The sufficient representativeness of this hematopoietic stem cell donor registry is confirmed by the high concordance of established HLA haplotype profiles between the population of donors and the cohort of patients for whom a search of a matching donor was performed. This study was approved by the Independent Ethics Committee and Scientific Council of Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, FMBA of Russia.

Key words: donor registry, frequency, HLA haplotype, representativeness, effectiveness.

Loginova M.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 160–164.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-160-164

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 08.05.2020
Accepted 18.05.2020

Correspondence:

Maria A. Loginova, Cand. of Sci. (Bio.),
Head of Research Laboratory of Applied
Immunogenetics, Kirov Research Institute
of Hematology and Blood Transfusion,
Federal Medical and Biological Agency.
Address: Russia, 610027, Kirov,
Krasnoarmeyskaya st., 72
E-mail: loginova@niigpk.ru

Аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток (ГСК) является одним из основных методов лечения онкогематологических заболеваний и ряда других состояний, связанных с дефицитом кроветворения и иммуногенеза [1].

Совместимость по генам HLA (Human Leukocyte Antigens) является обязательным требованием при подборе неродственных доноров для пациентов, нуждающихся в аллогенной трансплантации ГСК. HLA-система отвечает за приживление/отторжение донорских клеток и напрямую влияет на развитие острого посттрансплантационного осложнения –

реакции «трансплантат против хозяина», которое является одной из причин высокой смертности пациентов [2–5]. В связи с экстремально высокой вариабельностью HLA-системы [6] вероятность нахождения потенциального неродственного донора для пациента напрямую зависит от размера регистра и его репрезентативности.

В последние годы решением проблемы обеспечения отечественного здравоохранения аллогенным донорским материалом стало создание и развитие отечественной поисковой системы доноров костного мозга (Bone Marrow Donor Search, BMDS), объединя-

ющей 15 региональных регистров России и Казахстана [7].

Следует отметить, что при населении 146,5 млн человек, состоящем из более чем 180 народов и национальностей [8], рекрутинг новых потенциальных доноров ГСК не ведется целенаправленно с учетом генетического разнообразия населения страны в целом.

Вероятность подбора совместимого неродственного донора для российских пациентов, нуждающихся в выполнении аллогенной трансплантации ГСК, определяется репрезентативностью формируемого регистра в отношении HLA-аллелей и гаплотипов, характерных для российских популяций. Основной биологической особенностью, присущей российским популяциям, являются их этническое разнообразие и смешение. Это увеличивает частоту встречаемости новых HLA-гаплотипов и тем самым усложняет поиск совместимого донора. Соответственно, чем более разнообразна популяция, тем большее число доноров необходимо рекрутировать для обеспечения эффективности регистра.

В связи с этим представляется актуальным провести оценку эффективности и репрезентативности регистра ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России для российской когорты пациентов, нуждающихся в аллогенной трансплантации ГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого

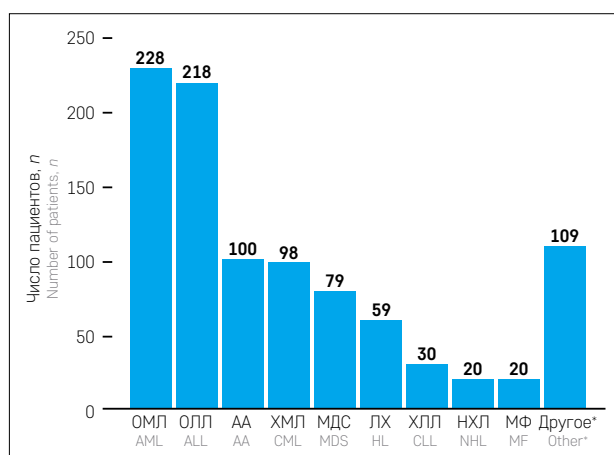
совета ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России. Объектом исследования являлись 35 117 потенциальных доноров ГСК, рекрутированных в 22 субъектах Российской Федерации (РФ) за период с 2009 по 2018 г., подписавших добровольное информированное согласие и вошедших в регистр ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России

Рисунок 1

Распределение пациентов по нозологиям

Figure 1

The distribution of patients by type of disease



Примечание. * – группа включает в себя пациентов с синдромом Гурлера, митохондриальным заболеванием, дискератозом, остеопетрозом, синдромом Даймонда, хронической гранулематозной болезнью. ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; АА – апластическая анемия; ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; МДС – миелодиспластический синдром; ЛХ – лимфома Ходжкина; ХЛЛ – хронический лимфобластный лейкоз; НХЛ – неходжкинские лимфомы; МФ – миелофиброз.
Note. * – this group includes patients with Hurler syndrome, mitochondrial disease, dyskeratosis, osteopetrosis, Diamond syndrome, chronic granulomatous disease. AML – acute myeloid leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia; AA – aplastic anemia; CML – chronic myeloid leukemia; MDS – myelodysplastic syndrome; HL – Hodgkin lymphoma; CLL – chronic lymphoblastic leukemia; NHL – Non-Hodgkin lymphoma; MF – myelofibrosis.

Таблица 1

Распределение доноров в зависимости от региона рекрутирования

Table 1

The distribution of donors by region of recruitment

Регион РФ Region of the Russian Federation	Число доноров ГСК, рекрутированных в регионе, n Number of HSC donors recruited in the region, n	Регион РФ Region of the Russian Federation	Число доноров ГСК, рекрутированных в регионе, n Number of HSC donors recruited in the region, n
Кировская область Kirov Oblast	12 495	Саратовская область Saratov Oblast	825
Республика Татарстан The Republic of Tatarstan	5456	Пермский край Perm Krai	801
Нижегородская область Nizhny Novgorod Oblast	2467	Иркутская область* Irkutsk Oblast*	753
Республика Марий Эл The Mari El Republic	1497	Новосибирская область Novosibirsk Oblast	682
Чеченская Республика The Chechen Republic	1448	Ярославская область Yaroslavl Oblast	604
Удмуртская Республика The Udmurt Republic	1403	Ставропольский край Stavropol Krai	302
Костромская область Kostroma Oblast	1398	Владимирская область Vladimir Oblast	236
Республика Башкортостан The Republic of Bashkortostan	1105	Ульяновская область Ulyanovsk Oblast	200
Республика Чувашия The Chuvash Republic	1058	Москва Moscow	190
Свердловская область Sverdlovsk Oblast	1018	Республика Калмыкия** The Republic of Kalmykia**	150
Республика Дагестан The Republic of Dagestan	915	Приморский край Primorsky Krai	114

Примечание. * – в исследование включены только буряты; ** – в исследование включены только калмыки.

Note. HSC – hematopoietic stem cells; * – only the Buryats were recruited; ** – only the Kalmyks were recruited

Таблица 2

Распределение пациентов по учреждениям, направившим заявки на поиск потенциальных доноров ГСК

Table 2

The distribution of patients by institutions which sent search requests for HSC donors

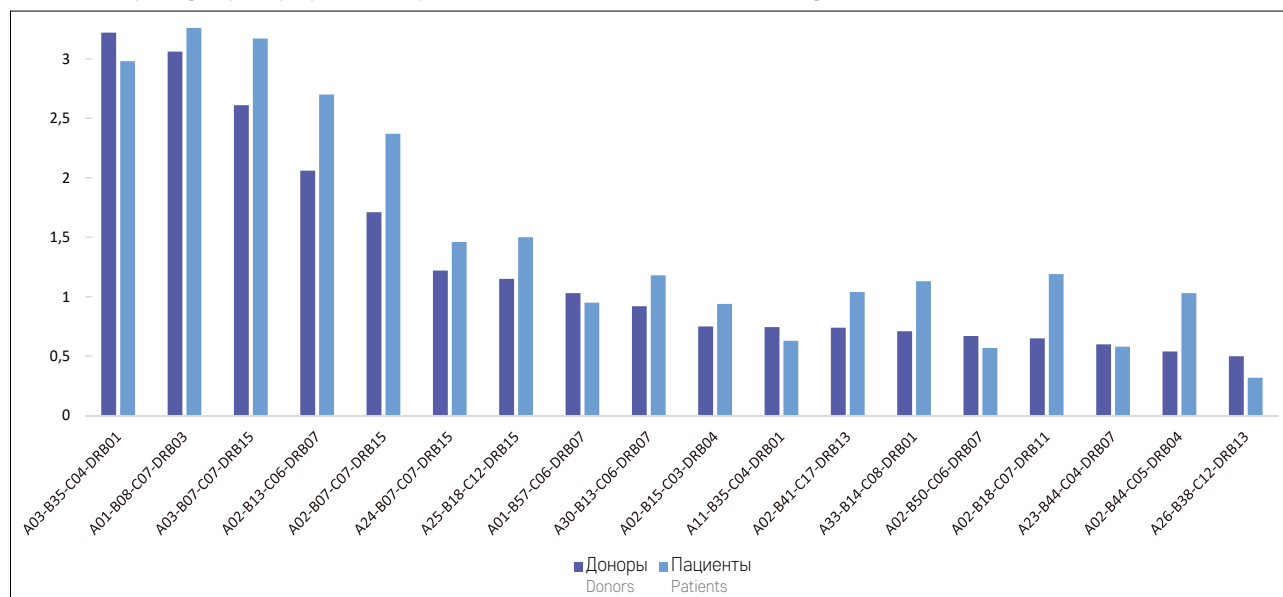
№	Наименование учреждения Name of the institution	Число пациентов, n Number of patients, n
1	ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России» Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency of Russia	8
2	ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1» Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital №1	81
3	ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России» Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Federal Medical and Biological Agency of Russia	125
4	Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University	301
5	ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1	46
6	Российская детская клиническая больница ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Russian Children's Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation	128
7	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России National Medical Research Center of Hematology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation	241
8	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology	31

Рисунок 2

Сравнение профилей гаплотипов пациентов с популяцией доноров регистра Учреждения

Figure 2

A chart comparing haplotype profiles of patients and donors recruited to the registry



(далее – Учреждение). Распределение потенциальных доноров ГСК в регистре в зависимости от региона их рекрутирования представлено в *таблице 1*.

Препараты ДНК для HLA-типирования получены из замороженных образцов цельной крови (антикоагулянт K₂EDTA в концентрации 2 мг/мл) методом колоночной фильтрации с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (“QIAGEN GmbH”, Германия).

HLA-типирование по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 проводили по технологии SBT (Sequence Based Typing) с использованием наборов реагентов AlleleSEQR (“GenDx”, Нидерланды). Капиллярный электрофорез осуществляли на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500xl (“Thermo Fisher Scientific”,

США). Для анализа полученных данных применяли программное обеспечение SBTengine.

Объектом исследования были пациенты, нуждавшиеся в трансплантации аллогенных ГСК, для которых в период с 2011 по 2018 г. осуществлялся поиск потенциальных неродственных доноров ГСК в регистре Учреждения. Распределение пациентов (490 – женщины и 471 – мужчины) по нозологиям представлено на *рисунке 1*.

Распределение пациентов по учреждениям, направившим заявки на поиск потенциальных доноров ГСК, представлено в *таблице 2*.

Для определения частоты встречаемости HLA-аллелей и гаплотипов методом максимального правдо-

Таблица 3

Гаплотипы HLA-A-B-C-DRB1 доноров регистра Учреждения и пациентов, для которых осуществляли поиск донора, в порядке уменьшения частоты встречаемости

Table 3

HLA-A-B-C-DRB1 haplotypes of donors recruited to the registry and of patients for whom a donor search was performed, in order of descending frequency

Гаплотип Haplotype	Частота встречаемости Frequency	Стандартное отклонение Standard deviation
Когорта доноров (n = 35 117): в общей сложности было определено 4 662 гаплотипа из 33 271 потенциально возможных A cohort of donors (n = 35 117): in total, 4,662 haplotypes out of 33,271 possible were established		
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,032244	0,000629
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,030600	0,000693
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,026135	0,000641
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,020647	0,000469
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,017083	0,000609
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,012192	0,000468
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,011544	0,000415
A*01-B*57-C*06-DRB1*07	0,010327	0,000369
A*30-B*13-C*06-DRB1*07	0,009227	0,000361
A*02-B*15-C*03-DRB1*04	0,007511	0,000340
A*11-B*35-C*04-DRB1*01	0,007456	0,000362
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,007403	0,000360
A*33-B*14-C*08-DRB1*01	0,007108	0,000309
A*02-B*50-C*06-DRB1*07	0,006750	0,000345
A*02-B*18-C*07-DRB1*11	0,006550	0,000349
A*23-B*44-C*04-DRB1*07	0,005979	0,000262
A*02-B*44-C*05-DRB1*04	0,005361	0,000318
A*26-B*38-C*12-DRB1*13	0,005035	0,000285
Когорта пациентов (n = 961): в общей сложности было определено 729 гаплотипов из 5861 потенциально возможного A cohort of patients (n = 961): in total, 729 haplotypes out of 5,861 possible were established		
A*01-B*08-C*07-DRB1*03	0,032647	0,003811
A*03-B*07-C*07-DRB1*15	0,031687	0,004930
A*03-B*35-C*04-DRB1*01	0,029842	0,004238
A*02-B*13-C*06-DRB1*07	0,027034	0,004432
A*02-B*07-C*07-DRB1*15	0,023707	0,003693
A*25-B*18-C*12-DRB1*15	0,015014	0,002790
A*24-B*07-C*07-DRB1*15	0,014601	0,003538
A*02-B*18-C*07-DRB1*11	0,011943	0,002849
A*30-B*13-C*06-DRB1*07	0,011825	0,002644
A*33-B*14-C*08-DRB1*01	0,011273	0,002081
A*02-B*41-C*17-DRB1*13	0,010438	0,002541
A*02-B*44-C*05-DRB1*04	0,010337	0,002613

подобия с помощью EM-алгоритма для полилокусных данных использовали программное обеспечение Arlequin v.3.5.2.2. Стандартные отклонения рассчитывали при начальном значении итераций, равном 100 [9, 10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частоты встречаемости четырехлокусных гаплотипов HLA-A-B-C-DRB1 в популяциях доноров ($p > 0,5\%$) и пациентов ($p > 1,0\%$), рассчитанные с

Рисунок 3

Число полностью совместимых неродственных доноров ГСК, найденных в регистре Учреждения для пациентов

Figure 3

The number of fully matched unrelated HSC donors found in the registry

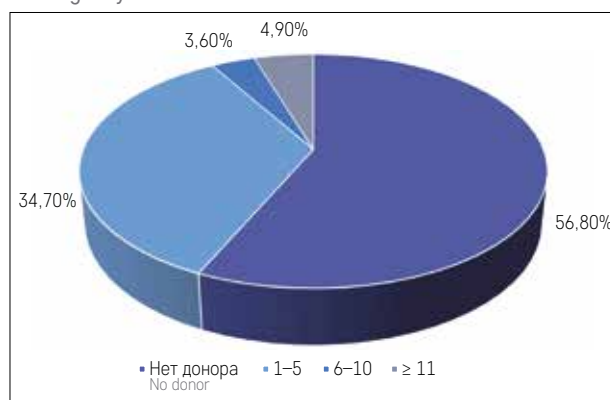


Рисунок 4

Число частично совместимых неродственных доноров ГСК (с 1 несовпадением), найденных в сформированном регистре для пациентов, для которых полностью совместимый донор отсутствует

Figure 4

The number of partially matched unrelated HSC donors (with 1 mismatch) found in the registry for patients for whom a fully matched donor was not available.



помощью EM-алгоритма в программном обеспечении Arlequin, представлены в таблице 3.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение профиля распределения четырехлокусных гаплотипов в популяции пациентов с профилем популяции доноров регистра представлено на рисунке 2.

Из данных, представленных на рисунке 2, следует, что профиль распределения гаплотипов у пациентов очень близок к профилю распределения в популяции доноров регистра Учреждения.

Наибольшие отличия выявлены для гаплотипов HLA-A*02-B*18-C*07-DRB1*11 и HLA-A*02-B*44-C*05-DRB1*04, частоты встречаемости которых в популяции пациентов почти в 2 раза больше, чем в популяции доноров.

Далее для каждого пациента проведен ретроспективный поиск потенциального неродственного донора ГСК в регистре (без учета наличия родственных доноров). Полученные результаты представлены на рисунке 3.

Как следует из данных, представленных на рисунке 3, для 43% пациентов в регистре найден хотя бы 1 потенциальный полностью совместимый неродственный донор ГСК. Необходимо отметить, что для 4,9% пациентов найдено 11 и более потенциальных неродственных доноров ГСК.

Для 546 (56,8%) пациентов, для которых поиск полностью совместимых неродственных доноров ГСК не дал результата, нами проведен повторный поиск частично совместимых доноров с 1 несовпадением. Результаты представлены на рисунке 4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведенного исследования установлено, что регистр потенциальных доноров ГСК

Учреждения по профилю мультилокусных HLA-гаплотипов репрезентативен российским пациентам, нуждающимся в аллогенной трансплантации ГСК. Кроме того, только для 16,3% пациентов в сформированном регистре не найдено полностью совместимого или частично совместимого (с 1 несовпадением) потенциального неродственного донора ГСК, а вероятность нахождения в нем полностью совместимого неродственного донора для российского пациента, нуждающегося в аллогенной трансплантации ГСК, составляет не менее 40%.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Loginova M.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7088-3986>

Paramonov I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7205-912X>

Литература

1. Старцева А.Ю., Янушевская Е.А., Усс А.Л., Кривенко С.И. Практические аспекты подбора донора для неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Проблемы здоровья и экологии 2011; 5: 83–85.
2. Грицаев С.В., Павлова И.Е., Семенова Н.Ю. Отдельные аспекты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток онкогематологическим больным (лекция). Вестник гематологии. 2015; XI (3): 1–20.
3. Поп В.П., Рукавицын О.А. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: перспективы и альтернативы, собственный опыт. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2017; 4: 46–69.
4. Скворцова Ю.В., Шелихова Л.Н., Мякова Н.В., Биячуев Э.Р., Коновалов Д.М., Абрамов Д.С. и др. Лимфоидные неоплазии после аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. Случай развития вторичной лимфомы Ходжкина, дифференциальная диагностика с посттрансплантационным лимфопролиферативным заболеванием. Онкогематология 2017; 12 (2): 54–61.
5. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. A Handbook for Clinicians. Ed. by Wingard J.R., Gastineau D.A., Leather H.L., BPharm, Snyder E., FACP MD, et al. FACP – 2nd Edition. Maryland: AABB; 2015. 970 p.
6. HLA Alleles Numbers [Electronic resource]. Available at: <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html> (data of the application 15.05.2020).
7. Макаренко О.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е., Кучер М.А., Бабенко Е.В., Эстрина М.А. и др. Эффективность поиска неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток с помощью российской поисковой системы Bone Marrow Donor Search. Клиническая онкогематология 2017; 10 (1): 39–44.
8. Население России: численность, динамика, статистика [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.statdata.ru/russia> (дата обращения 15.05.2020).
9. Excoffier L., Slatkin M. Maximum-Likelihood Estimation of Molecular Haplotype Frequencies in a diploid population. Molecular Biol Evol 1995; 12 (5): 921–7. DOI: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040269
10. Excoffier L., Laval G., Schneider S. Arlequin (version 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis. Evol Bio-inform Online 2005; 1: 47–50.

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 12.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-166-169

Нетипичное агрессивное течение пигментированной эпителиоидной меланоцитомы у пациента с анемией Фанкони после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

С.А. Радыгина¹, И.С. Клецкая², И.О. Костарева³, К.В. Митраков¹, С.Н. Козловская¹, Н.М. Ершов¹, И.П. Шипицына¹, Д.Н. Балашов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²Обособленное структурное подразделение Российской детской клинической больницы ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Контактная информация:
Радыгина Светлана Анатольевна, врач-гематолог отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ra-svet-7@yandex.ru

Пигментированная эпителиоидная меланоцитома (ПЭМ) – редкая, недавно описанная опухоль из группы меланоцитарных новообразований. Она характеризуется частым распространением в регионарные лимфатические узлы, но в то же время крайне редкими случаями отдаленного метастазирования, индолентным течением и благоприятным прогнозом. В работе представлено описание клинического наблюдения ПЭМ с агрессивным течением и отдаленным метастазированием у пациента с анемией Фанкони после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: пигментированная эпителиоидная меланоцитома, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммунный надзор

Радыгина С.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 166–169.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-166-169

Atypical aggressive development of pigmented epithelioid melanocytoma in patient with Fanconi Anemia after hematopoietic stem cell transplantation

S.A. Radygina¹, I.S. Kletskaia², I.O. Kostareva³, K.V. Mitrakov¹, S.N. Kozlovskaya¹, N.M. Ershov¹, I.P. Shipitsina¹, D.N. Balashov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Pigmented epithelioid melanocytoma (PEM) is an uncommon, recently described melanocytic lesion. There is a high rate of regional metastases, but limited evidence of distant metastases, an indolent clinical course and favorable outcome. The article presents a clinical case of PEM with aggressive behavior and distant metastases in patient with Fanconi Anemia after hematopoietic stem cell transplantation. Parents gave their consent to use information about the child, including fotos, in the article.

Key words: pigmented epithelioid melanocytoma, hematopoietic stem cell transplantation, immune surveillance

Radygina S.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 166–169.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-166-169

Correspondence:
Svetlana A. Radygina, Hematologist, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department №2, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia, 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: ra-svet-7@yandex.ru

Термин «пигментированная эпителиоидная меланоцитома» (ПЭМ), предложенный в 2004 г. A. Zembowicz и соавт. [1], объединяющий меланоцитарные опухоли, которые раньше определялись как «animal-type меланома» и «эпителиоидный голубой невус». Однако морфологические и молекулярные характеристики, а также клиническое течение позволили выделить данный патологический процесс в отдельную группу меланоцитарных новообразований.

ПЭМ – редкая опухоль, чаще всего встречающаяся у молодых пациентов, в том числе у детей, но может

возникать в любом возрасте. Наиболее часто ПЭМ локализуется на лице, туловище, конечностях, гениталиях, описаны единичные случаи ее возникновения на конъюнктиве глаза и в головном мозге. ПЭМ может возникать спорадически, может быть ассоциирована с комплексом Carney.

Гистологически ПЭМ состоит из крупных эпителиоидных меланоцитов с пигментированной цитоплазмой и везикулярными ядрами, отростчатых дендритных меланоцитов и меланофагов. Могут встречаться многоядерные элементы. При иммуногистохимическом

исследовании неопластические клетки экспрессируют MelanA, HMB-45, S100 и SOX10, в части ПЭМ, ассоциированных с комплексом Carney, может наблюдаться утрата экспрессии *PRKAR1A* (мутация данного гена определяется в 62% случаев комплекса Carney).

Генетически ПЭМ представляют собой неоднородную группу. Так, в случаях, когда опухоль является компонентом комбинированных меланоцитарных невусов, в ней могут определяться мутации *BRAF* p.V600 и мутации *PRKAR1A*. В части «чистых» ПЭМ выявляются перестройки гена *PRKCA* с одним из двух партнеров с образованием химерных генов *ATP2B4-PRKCA* или *RNF13-PRKCA*. Кроме того, в 2 ПЭМ были выявлены мутации *MAP2K1*. В ПЭМ не выявляются мутации *TERT*, и данная опухоль не демонстрирует значительного изменения числа хромосомных копий. ПЭМ с наличием мутаций *GNAQ* и *GNA11* должны интерпретироваться как голубые невусы [2].

ПЭМ имеет метастатический потенциал, как правило, ограничивающийся регионарными лимфатическими узлами (частота поражения сторожевых лимфатических узлов достигает 50%), в то время как отдаленные метастазы встречаются крайне редко. Летальных исходов ПЭМ не описано [3, 4].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Мальчик К., 10 лет, с диагнозом «анемия Фанкони» был госпитализирован в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

При осмотре на левой щеке имелось объемное округлое образование черного цвета размером 1,5 × 1,5 см, бугристое, плотное, тугоподвижное, безболезненное, с четкими границами. В нижнем полюсе образования сохранены волосные фолликулы (рисунки 1). Со слов родителей, образование возникло с рождения, увеличивалось незначительно. На стадии подготовки к ТГСК предпринято оперативное вмешательство с удалением данного элемента, а также регионарных лимфатических узлов с последующим гистологическим исследованием. По данным гистологического исследования неопластическая ткань представлена узловой интрадермальной опухолью, построенной из диффузных полей эпителиоидных клеток среднего и крупного размера с обильной пигментированной цитоплазмой. Ядерная атипия выражена умеренно, хроматин глыбчатый, ядрышки крупные базофильные (рисунки 2, 3). Митотическая активность – 5 фигур митоза в 1 мм², атипичные формы не обнаружены. При иммуногистохимическом исследовании в клетках опухоли была выявлена экспрессия S100, MelanA, HMB45, CyclinD1.

Рисунок 1

Объемное округлое образование на левой щеке черного цвета размером 1,5 × 1,5 см

Figure 1

Round-shaped, black tumor, 1.5 × 1.5 cm in diameter, located in the left cheek



Рисунок 2

Кожа с узловым интрадермальным ростом пигментированной опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, × 40

Figure 2

Skin with nodular intradermal growth of a pigmented tumor. Hematoxylin and eosin, × 40

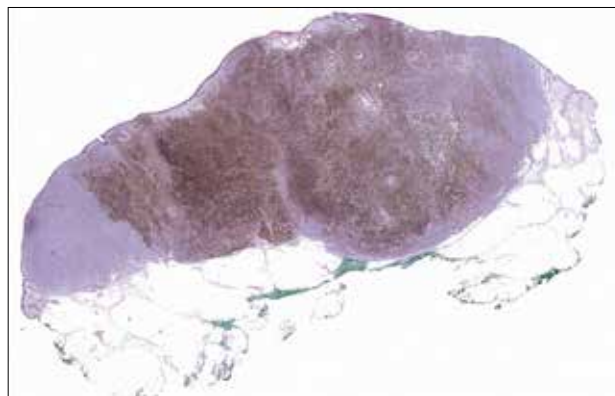
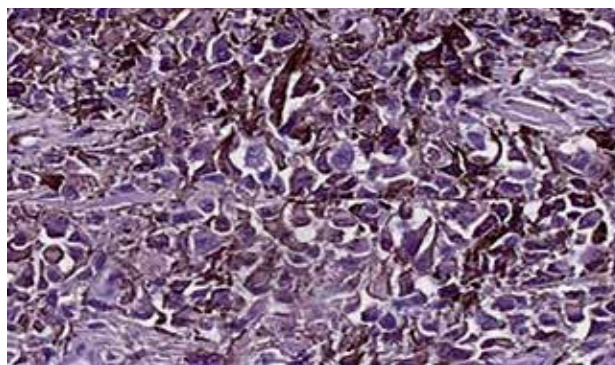


Рисунок 3

Гистологическое исследование: неопластическая ткань сформирована диффузными полями эпителиоидных клеток среднего и крупного размера, в некоторых участках также присутствуют веретеновидные элементы. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Figure 3

Histological examination: neoplastic tissue formed by diffuse fields of medium and large size epithelioid cells; spindle-shaped elements are also present in some areas. Hematoxylin and eosin, × 200



Пролиферативная активность по экспрессии Ki67 достигала 15–20%.

Изменения были интерпретированы как атипичный эпителиоидный клеточный голубой невус. В

Рисунок 4

Образование в прикорневой зоне правого легкого, распространяющееся в средостение и пролабирующее в просвет левого долевого бронха на 5 мм

Figure 4

Tumor in the basal zone of the right lung, extending to the mediastinum and into the left lobar bronchus by 5 mm



доставленных лимфатических узлах реактивные изменения без признаков опухолевого роста. Жировая клетчатка так же без признаков опухолевого роста. С учетом высокой митотической активности и цитологической атипичии невус решено считать атипическим. В качестве дообследования проведены сцинтиграфия с технецием и магнитно-резонансная томография головного мозга и мягких тканей черепа. По данным магнитно-резонансной томографии обнаружено небольшое патологическое объемное образование в подкожно-жировой клетчатке левой щечной области. По результатам сцинтиграфии признаков поражения костей скелета достоверно не выявлено.

Для проведения основного этапа терапии (ТГСК) был выбран неродственный донор гемопоэтических стволовых клеток.

Режим кондиционирования состоял из тотального лимфоидного облучения в дозе 2 Гр, флударабина – 150 мг/м², циклофосфамида – 40 мг/кг, тимоглобулина – 5 мг/кг и ритуксимаба – 100 мг/м². В качестве базовой технологии подготовки трансплантата использован иммуномагнитный метод TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплеции.

Приживление трансплантата зарегистрировано на +10-й день. Ранний посттрансплантационный период протекал без клинически значимых событий.

Через 40 дней после ТГСК на щеке в месте послеоперационного рубца появилось пигментированное образование, а также инфильтрация подкожно-жировой клетчатки вокруг левого уха. Выполнена биопсия образования и подкожно-жировой клетчатки с проведением гистологического исследования. Также пересмотрен первичный гистологический материал. С учетом современной классификации меланоцитарных новообразований диагноз изменен на ПЭМ. Таким образом, у пациента констатирован рецидив ПЭМ с метастази-

рованием в подкожную жировую ткань. В дальнейшем в течение 1 мес на фоне продолжающегося роста опухоли на щеке, распространения метастазирования в подкожно-жировую клетчатку шеи появились кашель, лихорадка. По данным мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки выявлено образование в прикорневой зоне правого легкого, распространяющееся в средостение и с пролабированием в просвет левого долевого бронха на 5 мм (рисунок 4). По данным гистологического исследования биоптата образования, полученного при эндоскопическом исследовании, неопластическая ткань высокой клеточности, которая состоит из диффузных полей полигональных клеток с выраженным полиморфизмом. Цитоплазма обильная эозинофильная, в части клеток – гранулярная, пигмент не содержит. Ядра плеоморфные, гиперхромные. В клетках опухоли выявлена слабая положительная реакция с антителами к HMB45, BRAF. Проллиферативная активность по экспрессии Ki67 до 25–30%. Выявлена слабая неравномерная экспрессия PDL1 на части клеток. Реакция с остальными антителами негативная. Малый объем диагностического материала и полученный иммунофенотип опухоли не позволяли однозначно интерпретировать изменения. Однако с учетом клинических данных выявленные изменения были трактованы как отдаленный метастаз ПЭМ.

Особенности локализации опухолевого процесса исключали возможность проведения хирургического вмешательства. Учитывая имеющуюся слабую экспрессию на поверхности опухолевых клеток PDL1 и BRAF, проведена попытка таргетной терапии ниволумабом, кобиметинибом, эффекта не получено. Проведен курс терапии вемурафенибом. Однако отмечался агрессивный стремительный продолженный рост меланоцитомы. Проводимая специфическая терапия признана неэффективной. В связи с отсутствием альтернативных терапевтических опций состояние ребенка признано некурабельным.

ОБСУЖДЕНИЕ

Аллогенная ТГСК широко используется для лечения злокачественных заболеваний, а также многих других патологий, сопровождающихся нарушением иммунного надзора и приводящих к увеличению риска развития новообразований. В связи с этим одним из важнейших результатов трансплантации является специфическая адаптивная иммунореаконституция, направленная в том числе на эрадикацию опухолевых клеток. В данном процессе принимают участие различные клеточные субпопуляции. В частности, NK-клетки имеют широкий спектр ингибирующих и стимулирующих рецепторов на своей клеточной поверхности. Ингибиторные рецепторы нацеливаются на опухолевые клетки, лишенные

основного класса гистосовместимости I, маркируя их для программируемой гибели клеток [5].

Однако одним из главных медиаторов процесса клеточного надзора являются Т-лимфоциты [6]. Они имеют очень большое значение в специфическом адаптивном иммунитете, выступая как в роли индукторов, так и в роли организаторов иммунного ответа.

CD8⁺-Т-лимфоциты обладают наиболее значимыми противоопухолевыми свойствами. Прайминг и активация антигенпрезентирующей клетки приводят к дифференцировке клеток CD8⁺ в цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), которые вызывают разрушение клеток-мишеней посредством экзоцитоза перфорин- и гранзимсодержащих гранул [7]. CD4⁺-Т-лимфоциты, в свою очередь, инициируют опосредованный противоопухолевый каскад за счет синтеза интерлейкина-2, фактора некроза опухоли-α и интерферона-γ, что приводит как к активации CTL, так и к усилению противоопухолевой активности макрофагов и NK-клеток [8].

Одной из задач кондиционирования является удаление широкого репертуара лимфоцитов для профилактики отторжения трансплантата, а также создания вакантных внескостномозговых пространств для формирования иммунитета из донорского клеточного пула. В ранний посттрансплантационный период иммунитет может частично поддерживаться за счет пролиферации зрелых Т-клеток памяти, попавших пациенту вместе с трансплантатом, но не способных к адаптации. Современные Т-деплетизирующие технологии в отношении трансплантата еще более усугубляют дефект иммунного ответа.

Таким образом, учитывая вышеперечисленные проблемы, у любого пациента после ТГСК имеет место тяжелый вторичный иммунодефицит и, как

следствие, ассоциированные с ним проблемы. Наиболее значимым следствием иммунной некомпетентности является дефект функции иммунного надзора на ранних сроках после ТГСК. Процесс формирования специфического ответа проявляется не ранее, чем через 3–4 мес после трансплантации, а именно – после появления протимоцитов из костного мозга, способных к обучению в тимусе и дифференцировке в «наивные» Т-лимфоциты.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ПЭМ – это меланоцитарное новообразование с индолентным развитием и благоприятным прогнозом. Тем не менее стремительное течение опухолевого процесса с вовлечением жизненно важных органов в представленном клиническом случае может являться опосредованным свидетельством важной роли иммунного надзора за развитием ПЭМ и ее метастазированием. Именно тяжелый вторичный клеточный иммунодефицит после ТГСК, вероятно, и стал триггером данного процесса у потенциально курабельного пациента с анемией Фанкони.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Radygina S.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7696-1153>

Kletskaya I.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

Kostareva I.O. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

Ershov N.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2677-367X>

Kozlovskaya S.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1754-1220>

Shipitsina I.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8687-5497>

Mitrakov K.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2010-5534>

Balashov D.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Литература

1. Zembowicz A.M.D., Carney J.A., Mihm M.C. Pigmented epithelioid melanocytoma: a low-grade melanocytic tumor with metastatic potential indistinguishable from animal-type melanoma and epithelioid blue nevus. *Am J Surg Pathol* 2004; 28 (1): 31–40.
2. Cohen J.N., Joseph N.M., North J.P., Onodera C., Zembowicz A., LeBoit P.E., et al. Genomic analysis of pigmented epithelioid melanocytomas reveals recurrent alterations in *prkar1a*, and *prkca* genes. *Am J Surg Pathol* 2017; 41 (10): 1333–46. DOI: 10.1097/PAS
3. Mandal R.V., Murali R., Lundquist K.F., Ragsdale B.D., Heenan P., McCarthy S.W., et al. Pigmented epithelioid melanocytoma: favorable outcome after 5-year follow-up. *Am J Surg Pathol* 2009; 33 (12): 1778–82.
4. Cheng P.S., Chuang S.S., Kuo T.T., Lai F.J. Pigmented epithelioid melanocytoma: Report of a case and review of 173 cases in the. *Dermatologica Sinica* 2012; 30 (2): 57–61.
5. Marcus A., Gowen B.G., Thompson T.W., Iannello A., Ardolino M., Deng W., et al. Recognition of tumors by the innate immune system and natural killer cells. *Adv Immunol* 2014; 122: 91–128.
6. Boon T., Coulie P.G., van den Eynde B.J., van der Bruggen P. Human T cell responses against melanoma. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 175–208. DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090733
7. Hanson H.L., Donermeyer D.L., Ikeda H., White J.M., Shankaran V., Old L.J., et al. Eradication of established tumors by CD8⁺ T cell adoptive immunotherapy. *Immunity* 2000; 13: 265–76.
8. Shankaran V., Ikeda H., Bruce A.T., White J.M., Swanson P.E., Old L.J., Schreiber R.D. IFNα and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. *Nature* 2001; 410: 1107–11.

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 22.04.2020
Принята к печати 07.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-170-176

Лечение синдрома полиорганной недостаточности, вызванного грамотрицательным сепсисом, у пациента с нейтропенией после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Клинический случай

А.Ю. Иванашкин¹, В.В. Лазарев^{1,2}, И.Г. Хамин¹, И.А. Семенов¹, Л.Н. Шелихова¹, А.А. Масчан¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контактная информация:
Иванашкин Алексей Юрьевич,
врач-анестезиолог-реаниматолог
отделения реанимации и интенсивной
терапии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ivanashkin@yandex.ru

Пациенты с иммуносупрессией, индуцированной высокодозной химиотерапией, подвержены высокому риску инфекционных осложнений с развитием полиорганной недостаточности, что может существенно увеличить летальность. Приводится клинический случай синдрома полиорганной недостаточности, обусловленного септическим шоком грамотрицательной этиологии, у ребенка после выполненной аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Описаны методы интенсивной терапии на отдельных этапах лечения, особенности мониторинга показателей жизнедеятельности. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: грамотрицательный сепсис, септический шок, нейтропения, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, синдром полиорганной недостаточности, острый респираторный дистресс-синдром

Иванашкин А.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 170–176.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-170-176

The treatment of multiple organ dysfunction syndrome caused by gram-negative sepsis in a patient with neutropenia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report

A.Yu. Ivanashkin¹, V.V. Lazarev^{1,2}, I.G. Khamin¹, I.A. Semenov¹, L.N. Shelikhova¹, A.A. Maschan¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Patients with high-dose chemotherapy-induced immunosuppression are at high risk for infectious complications with multiple organ dysfunction, which may lead to significantly higher mortality. We report a clinical case of multiple organ dysfunction syndrome caused by gram-negative septic shock in a child after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. We describe intensive care treatment modalities employed at different stages of therapy as well as the specifics of vital signs monitoring. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: gram-negative sepsis, septic shock, neutropenia, hematopoietic stem cell transplantation, multiple organ dysfunction syndrome, acute respiratory distress syndrome

Ivanashkin A.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 170–176.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-170-176

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 22.04.2020
Accepted 07.05.2020

Correspondence:
Alexey Yu. Ivanashkin,
Anesthesiologist-Intensivist at the
Intensive Care Unit at the
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology, Immunology Ministry
of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia, 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: ivanashkin@yandex.ru

Несмотря на значительные достижения современной медицины в лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии, смертность в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) остается достаточно высокой. Особенно это актуально для детей с различными онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1].

Основными причинами перевода пациентов после ТГСК в ОРИТ являются инфекционные осложнения на фоне нейтропении, дыхательная недостаточность (ДН), острое повреждение почек, септический шок [2].

Среди возбудителей инфекционных осложнений у данной группы пациентов лидируют синегнойная палочка и другие грамотрицательные бактерии [3].

Сочетание искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и почечной заместительной терапии (ПЗТ) сопровождается повышенным уровнем летальности среди пациентов с полиорганной недостаточностью, обусловленной септическим процессом [4, 5].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ребенок Д., 6 лет, в октябре 2015 г. установлен диагноз: острый лимфобластный лейкоз, В2-иммуновариант, проводилась терапия по протоколу ОЛЛ МБ 2015 для промежуточной группы риска. Индукционная терапия осложнилась развитием двустороннего поражения легких грибковой этиологии с выделением из бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) *Aspergillus fumigatus*. На фоне противогрибковой терапии вориконазолом очаговые изменения в легких разрешились, специфическая терапия была продолжена.

В марте 2016 г. диагностирован ранний ЦНС-рецидив. Пациент получал непрограммную химиотерапию, которая была прервана в связи с повторным развитием аспергиллеза легких. Терапия продолжена после разрешения инвазивного микоза на фоне терапии вориконазолом, что было подтверждено данными компьютерной томографии (КТ) и отрицательными результатами БАЛ.

По данным контрольной миелограммы в июле 2018 г. диагностирован костномозговой рецидив, начата противорецидивная терапия по протоколу ALL-REZ-MB-2016. Лечение осложнилось развитием сепсиса с положительной гемокультурой полирезистентного штамма *Klebsiella pneumoniae*. На фоне эскалации противомикробной терапии (меропенем, амикацин) достигнута положительная динамика, специфическая терапия продолжена.

Учитывая ранний рецидив ОЛЛ, пациенту было показано проведение аллогенной ТГСК. По данным предтрансплантационного обследования подтверждена клинко-гематологическая ремиссия, противопоказаний к ТГСК не выявлено, на момент начала кондиционирования видимых очагов инфекции не было.

После проведенного кондиционирования в октябре 2018 г. выполнена ТГСК от гаплоидентичного донора.

На +7-е сутки на фоне аплазии кроветворения отмечается появление клиники энтероколита с интоксикацией, стойким фебрилитетом, болевым абдоминальным синдромом и развитием пареза кишечника. По данным проведенного бактериологического исследования кала был выявлен возбудитель энтероколита, которым являлся полирезистентный штамм *Klebsiella pneumoniae*. Проведена эскалация

антибактериальной и противогрибковой терапии, однако улучшение не достигнуто. Состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, появились клиника ДН, олигурия, склонность к артериальной гипотензии, в связи с чем ребенок был переведен в реанимационное отделение.

При поступлении в ОРИТ состояние оценивалось как крайне тяжелое и было обусловлено клинической картиной сепсиса, септического шока с ДН и острым почечным повреждением (стадия I по AKIN) на фоне течения энтероколита, вызванного полирезистентной *Klebsiella pneumoniae*.

Ребенок сонливый, на осмотр реагировал вялой двигательной реакцией, жалобы на чувство нехватки воздуха, боли в животе. Оценка по шкале ком Глазго составила 13 баллов.

Отмечались признаки нарушения микроциркуляции: холодные конечности, мраморность, симптом «бледного пятна» более 5 с.

Симптомы ДН соответствовали II степени: одышка инспираторного характера с участием вспомогательной мускулатуры, тахипноэ до 40/мин. Аускультативно: ослабление дыхания по нижним отделам. Хрипы не выслушивались. Гипоксемия компенсировалась подачей кислорода (O_2) с потоком 4 л/мин через лицевую маску, сатурация 92%, индекс SpO_2/FiO_2 – 230.

Тоны сердца приглушены, ритм синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 160 уд/мин, артериальная гипотония (78/32 мм рт. ст., среднее артериальное давление (AD_{cp}) 47 мм рт. ст.). Центральное венозное давление 6 мм рт. ст.

Живот резко увеличен в объеме за счет паретически расширенных петель кишечника, гепатоспленомегалии. Перитонеальные симптомы отрицательные. Перистальтика отсутствует. Печень + 5 см от края реберной дуги, плотная при пальпации, селезенка + 2 см.

При установке уретрального катетера получено небольшое количество насыщенно-желтой мочи. Внутривенное давление составило 13 мм рт. ст., что соответствовало I степени внутривенной гипертензии.

Лабораторно отмечались: метаболический ацидоз (pH – 7,27, $pO_2(v)$ – 61,3 мм рт. ст., $pCO_2(v)$ – 39,4 мм рт. ст., $Sat(v)$ – 86,2, BE – –8,1, лактат – 1,4 ммоль/л); аплазия кроветворения (лейкоциты – $1,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 24×10^9 /л, гемоглобин – 95 г/л); повышение трансаминаз печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 48 ЕД/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 93 ЕД/л, общий билирубин – 6,2 мкмоль/л, альбумин – 32 г/л), азотемия (креатинин – 96 мкмоль/л, мочевины – 14 ммоль/л, цистатин С – 1,71 мг/л), повышение С-реактивного белка до 193,1 мг/л.

Выполнена обзорная рентгенография органов грудной клетки (ОГК) (рисунк 1). Также была проведена КТ ОГК (рисунк 2).

Рисунок 1

Обзорная рентгенография легких больного Д. при поступлении в ОРИТ. Признаки отека легочной ткани с воспалительной инфильтрацией в нижних отделах обоих легких

Figure 1

A plain chest X-Ray of the patient D. at admission to the ICU. Signs of pulmonary oedema with inflammatory infiltration in the lower parts of both lungs



Рисунок 2

Фрагмент КТ легких больного Д. при поступлении в ОРИТ. КТ-признаки течения альвеолярного отека легких. Массивные участки уплотнения легочной ткани в задних отделах обоих легких, диффузное уплотнение междолькового интерстиция, двухсторонний гидроторакс. Многочисленные увеличенные лимфатические узлы средостения

Figure 2

A chest computer tomography (CT) scan of the patient D. at admission to the Intensive Care Unit. CT-signs of alveolar oedema. Extensive areas of consolidation in the posterior parts of both lungs, diffuse thickening of the interlobular interstitium, bilateral hydrothorax. Multiple enlarged lymph nodes in the mediastinum



На КТ органов брюшной полости отмечались гепатомегалия, расширение перипортальных пространств, увеличение размеров почек, жидкость в ложе желчного пузыря, скопление жидкости в латеральных каналах и полости малого таза, многочисленные увеличенные лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства; признаки течения энтероколита.

Исследование параметров центральной гемодинамики аппаратом USCOM показало снижение индекса общего периферического сосудистого сопротивления (SVRI) и сохраненную контрактильную функцию сердца (таблица 1).

Таблица 1

Показатели центральной гемодинамики пациента Д. при поступлении в ОРИТ

Table 1

Central hemodynamic parameters in the patient D. at admission to the Intensive Care Unit

Показатель Parameter	Полученный результат Result	Норма Normal value
Максимальная скорость потока (V_{pk}), м/с Peak flow velocity (V_{pk}), m/s	1,7	1,3–1,7
Нормализованное время выброса (ET), % Normalized ejection time (ET), %	52	35–50
Индекс ударного объема (SVI), мл/м ² Stroke volume index (SVI), mL/m ²	32	43–66
Сердечный индекс (CI), л/мин/м ² Cardiac Index (CI), L/min/m ²	5,8	4,1–5,7
SVRI, ds cm–5m ²	412	876–1507

Оценка органной дисфункции по адаптированной шкале Paediatric Sequential Organ Failure Assessment составила 12 баллов [6].

В ОРИТ была начата интенсивная терапия сепсиса и септического шока. На проведение болюсной инфузионной терапии (стерофундин 40 мл/кг) значимого эффекта получено не было (сохранялась артериальная гипотензия АД_{ср} – 47 мм рт. ст. и наблюдалось снижение SVRI – 459 ds cm–5m²). Учитывая отсутствие признаков сердечной недостаточности, в целях купирования гемодинамической нестабильности к терапии был подключен норадреналин в начальной дозе 0,2 мкг/кг/мин с последующим увеличением дозы до 0,4 мкг/кг/мин. На этом фоне удалось повысить АД_{ср} до 60 мм рт. ст., SVRI – до 800 ds cm–5m².

В лечении проведена эскалация антибактериальной терапии (имипенем, амикацин, колистиметат натрия, тигециклин, метронидазол), продолжена профилактическая противовирусная (ацикловир) и комплексная фунгицидная терапия (флуконазол, каспофунгин).

В связи с прогрессией болевого синдрома в брюшной полости до 8 баллов по шкале Вонга–Бейкера начата анальгетическая терапия морфином (0,04 мг/кг/ч).

Рисунок 3

Рентгенография ОГК больного Д. после перевода на ИВЛ. Легочный рисунок усилен за счет сосудисто-интерстициального компонента. Корни легких неструктурные. Тень средостения не расширена, занимает срединное положение, конфигурация не изменена

Figure 3

A chest X-Ray of the patient D. after the start of mechanical ventilation. Increased vascular and interstitial markings. Abnormal appearance of the hilar structures. The mediastinal shadow is not widened, located in the midline, and has normal configuration



Сопроводительная терапия включала инфузионную (глюкозо-солевые растворы, альбумин), трансфузионную (тромбоцитарный концентрат, эритроцитарная взвесь) терапию, стимуляцию лейкопоза.

Несмотря на проводимую противошоковую терапию в течение 1-х суток отмечается ухудшение состояния ребенка за счет прогрессии ДН: нарастала одышка с участием вспомогательной мускулатуры, усилилась зависимость от кислорода, наблюдалось снижение сатурации до 90%, а индекса SpO_2/FiO_2 – до 150. Аускультативно отмечено появление мелкопузырчатых влажных и крепитирующих хрипов.

Учитывая прогрессию ДН, ребенок был переведен на ИВЛ аппаратом Draeger Evita Infinity в режиме Volume Control – Synchronized Intermittent mandatory ventilation со следующими параметрами: частота дыхательных движений 24/мин, дыхательный объем – 230 мл (6 мл/кг), пиковое давление в дыхательных путях (PIP) – 25 мбар, давление плато в дыхательных путях (P_{plat}) – 22 мбар, положительное давление в конце выдоха (PEEP) – 8 мбар, фракция вдыхаемого кислорода (FiO_2) – 60%, соотношение времени вдоха к времени выдоха (I/E) – 1/1,2. При оценке механических свойств легких обращало на себя внимание незначительное снижение показателей статического комплайенса легких (C_{stat}) – 35 мл/мбар (при возрастной норме 40 мл/мбар) и индекса сатурации – 7 (норма – менее 5) при

нормальном значении сопротивления дыхательных путей – 15 мбар/л/с (при возрастной норме до 20 мбар/л/с). Степень повреждения легких при оценке по шкале Lung Injury Score (LIS) – 1,75, что соответствовало умеренному поражению легочной ткани на момент интубации.

Выполнен контрольный рентгенологический снимок легких (рисунок 3).

Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка продолжало ухудшаться. Прогрессировала артериальная гипотензия со снижением АД до 68/32 мм рт. ст. и AD_{cp} до 44 мм рт. ст., что потребовало эскалации дозы норадреналина до 0,6 мкг/кг/мин; синусовая тахикардия (до 165 уд/мин). Лабораторно: снижение $Sat(v)$ до 55, нарастание лактата до 3 ммоль/л, метаболический ацидоз (pH – 7,2) с дефицитом оснований до –10.

По данным контрольной эхокардиографии отмечается снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка до 40%, в связи с чем была начата инфузия допамина в начальной дозировке 5 мкг/кг/мин с последующим увеличением в течение суток до 8 мкг/кг/мин. На этом фоне сохранялось нарушение сократительной функции левого желудочка (ФВ – 45%). К терапии подключен адреналин в дозе 0,2 мкг/кг/мин.

Учитывая отрицательную динамику в состоянии ребенка, прогрессию септического шока, клинику острой сердечной недостаточности, для контроля показателей центральной и периферической гемодинамики, контроля волемического статуса и количества внесосудистой воды в легких проведена установка мониторинга PICCO (Pulse Integral Contour Cardiac Output). Термодилуционный датчик был помещен в левую бедренную артерию под контролем ультразвуковой навигации. В таблице 2 представлены показатели газового состава артериальной и венозной крови.

Первые измерения методом PICCO показали снижение SVI до 17 мл/м² при сохраненном CI 3,5 л/мин/м², который поддерживался за счет высокой ЧСС (160 уд/мин). Снижение индекса функции сердца до 3 мин⁻¹ (норма 4,5–6,5 мин⁻¹) и низкий SVRI

Таблица 2

Показатели газового состава артериальной и венозной крови больного Д.

Table 2

Arterial and venous blood gas values in the patient D.

Показатель Parameter	Артериальная кровь Arterial blood	Венозная кровь Venous blood
pH	7,3	7,28
pO_2 , мм рт. ст.	94	35
pCO_2 , мм рт. ст.	37	46
Sat	98	57
BE	–5	–4
Лактат, ммоль/л Lactate, mmol/L	2,57	2,8

650 ds cm–5m² свидетельствовали о течении септического шока и сохраняющейся сердечной недостаточности. Зафиксированы повышенные показатели индекса внесосудистой воды в легких (ELWI) – 10 мл/кг (норма 3–7 мл/кг), индекса внутригрудного объема крови – 1200 мл/м² (норма 850–1000 мл/м²), индекса оксигенации (OI) – 7 (норма менее 4) и снижение респираторного индекса PaO₂/FiO₂ – 225 (норма 400).

Для коррекции сердечной недостаточности и SVRI была увеличена скорость введения адреналина до 0,5 мкг/кг/мин, допамина до 10 мкг/кг/мин и норадреналина до 0,65 мкг/кг/мин. Это позволило стабилизировать гемодинамику: повысить АД_{ср} до 58 мм рт. ст., купировать тахикардию (ЧСС 113 уд/мин), восстановить контрактильную функцию миокарда, что было подтверждено показателями PICCO: SVI – 45 мл/м², CI – 4 л/мин/м², SVRI – 1100 ds cm–5m².

Темп диуреза все это время был сохранен и составлял 2 мл/кг/ч на фоне терапии лазиксом 10 мг/кг/сут. Тем не менее в лабораторных показателях отмечается нарастание в динамике уровня цистатина С (1,83 мг/л) и креатинина (110 мкмоль/л), что свидетельствует о снижении скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, массивная волевическая нагрузка способствовала появлению у ребенка отека с синдромом с явлениями полисерозита (по данным ультразвукового исследования в плевральных полостях определялось по 100 мл жидкости, а в брюшной полости – нарастание объема асцитической жидкости).

Учитывая течение синдрома полиорганной недостаточности (СПОН), увеличение показателя ELWI, прогрессию почечной недостаточности, нестабильную гемодинамику, требующую высоких дозировок вазопрессорной поддержки, выраженные электролитные нарушения, в целях коррекции водно-электролитного обмена была начата ПЗТ в режиме непрерывной веновенозной гемодиализации (ВВГДФ) аппаратом MultiFiltrate Frisenius с гепариновой антикоагуляцией (10 МЕ/кг/ч) и ультрафильтрацией (УФ) со скоростью 100 мл/ч.

Начало ПЗТ потребовало увеличения дозировок норадреналина до 0,7 мкг/кг/мин, допамина до 12,0 мкг/кг/мин и адреналина до 0,8 мкг/кг/мин.

На фоне течения септического шока также отмечено появление печеночной недостаточности со снижением синтетической функции (снижение альбумина до 22 г/л, уровня протромбина до 32%, повышение АСТ до 890 ЕД/л и АЛТ до 520 ЕД/л).

На 3-и сутки нахождения ребенка в ОПИТ получена положительная гемокультура *Klebsiella pneumoniae* посева крови на момент поступления. В целях удаления эндотоксина из циркулирующей крови проведено 2 последовательных сеанса экстра-

корпоральной гемоперфузии с использованием колонки Toraymuhin PMX-20R.

Начиная с этого момента, отмечается некоторое улучшение состояния пациента: купирован отечный синдром, восстановлен темп собственного диуреза, удалось полностью отказаться от инфузии норадреналина и адреналина, доза допамина уменьшена до 5 мкг/кг/мин.

На 5-е сутки нахождения в ОПИТ ПЗТ была прекращена. Показатели PICCO центральной и периферической гемодинамики, а также уровень внесосудистой воды в легких при этом сохранялись на уровне физиологических значений.

Через 12 ч после окончания ПЗТ отмечается ухудшение в состоянии ребенка. Прогрессирует гипоксемия, снижается сатурация. В лабораторных показателях отмечен респираторный ацидоз (pH – 7,2, PaCO₂ – 66 мм рт. ст.), прогрессирует артериальная гипоксемия (PaO₂ – 60 мм рт. ст., Sat(a) – 86). Ужесточаются параметры ИВЛ: РЕЕР – 12 мбар, FiO₂ – 80%, I/E – 1/1,2, PIP – 35 мбар, P_{plat} – 30 мбар. Параллельно с этим происходит изменение расчетных показателей, характеризующих функциональные и механические свойства легких: C_{stat} – 15 мл/мбар, PaO₂/FiO₂ – 75, OI – 18. По данным измерения PICCO показатели центральной гемодинамики не страдают, однако увеличивается ELWI до 14 мл/кг. По данным обзорной рентгенографии ОГК зафиксирована отрицательная динамика (рисунки 4).

Рисунок 4

Рентгенография ОГК больного Д. до перевода на струйную высокочастотную ИВЛ. Двухстороннее повреждение легких. Усиление легочного рисунка за счет сосудисто-интерстициального компонента. Снижение пневматизации легких. Диффузные инфильтративные изменения

Figure 4

A chest X-ray of the patient D. prior to the start of high-frequency jet ventilation. Bilateral lung injury. Increased vascular and interstitial markings. Increased pulmonary attenuation. Diffuse infiltrative changes



Степень повреждения легких по LIS > 2,5, что соответствовало тяжелой степени повреждения. Данная прогрессия ДН была расценена как развившийся тяжелый вторичный острый респираторный дистресс-синдром на фоне перенесенного септического шока.

По данным PICCO отмечается прогрессивно нарастающее увеличение ELWI до 16 мл/кг и стабильные показатели контрактильной функции сердца, что свидетельствует о прогрессии некардиогенного отека легких. ИВЛ проводилась по протоколу протективной защиты легких с использованием рекрутмент-маневра и вентиляции ребенка в положении на животе. Однако добиться минимально приемлемой оксигенации не удалось.

На фоне неэффективности традиционных методов ИВЛ в целях коррекции гипоксемии и снижения риска развития вентилятор-ассоциированного повреждения легких начата сочетанная высокочастотная струйная ИВЛ (СВС ИВЛ) со следующими начальными параметрами: нормочастотные показатели (NF): частота дыхания (F) – 20/мин, I/E – 1/1,5, давление (P) – 1,3 бар; высокочастотные показатели (hf): частота дыханий (f) – 700/мин, соотношение вдох/выдох (i/e) – 1/1,5, давление (p) – 1,5 бар, FiO₂ – 100%. Показатели давления в дыхательных путях составили: P_{peak} – 30 мбар, P_{mean} – 21 мбар, PEEP – 16 мбар.

Несмотря на сохраненный темп диуреза и нормальные показатели уровня мочевины, креатинина и цистатина С, учитывая нарастание уровня внесосудистой воды в легких, для купирования отека легких возобновлена ПЗТ в режиме ВВГДФ с УФ 150 мл/ч.

Отрицательный водный баланс в течение следующих 12 ч позволил снизить параметры СВС ИВЛ: F – 23/мин, I/E – 1/1,3, P – 1,1 бар; hf: f – 560/мин, i/e – 1/2, p – 1 бар; FiO₂ – 60%. Давление в дыхательных путях также имело тенденцию к снижению: P_{peak} – 28 мбар, P_{mean} – 18 мбар, PEEP – 16 мбар. На этом фоне удалось достигнуть улучшения лабораторных показателей: pH – 7,36, PaCO₂ – 37 мм рт. ст., PaO₂ – 120 мм рт. ст., Sat(a) – 96, PaO₂/FiO₂ – 200, OI – 9. ELWI оставался на достаточно высоком уровне (12 мл/кг).

Таблица 3

Параметры СВС ИВЛ, показатели газового состава крови и механических свойств легких

Table 3

Superimposed high-frequency jet ventilation parameters, blood gas values and mechanical properties of the lungs

Параметр Parameter	1-й день Day 1	2-й день Day 2	3-й день Day 3	4-й день Day 4	5-й день Day 5
P _{peak} , мбар	30	28	26	20	22
P _{mean} , мбар	21	18	15	13	11
PEEP, мбар	16	16	12	8	5
PaO ₂ , мм рт. ст	70	120	170	150	100
FiO ₂	1	0,6	0,55	0,5	0,3
OI	30	9	4,8	4,3	1
ELWI, мл/кг	16	12	10	9	6

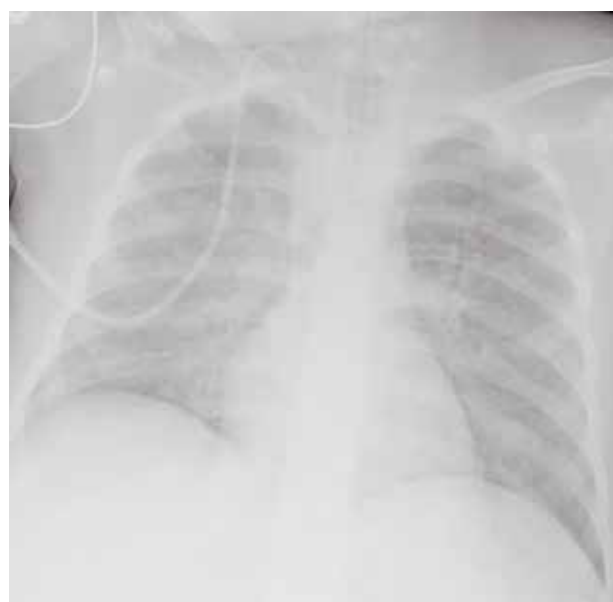
Ребенку был проведен контроль уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6), который показал его высокое содержание: в крови – 68 000 пг/мл, в БАЛ – 47 000 пг/мл (норма: кровь – до 7 пг/мл, БАЛ – не определяется), что было расценено как явления «цитокинового шторма» с развитием синдрома капиллярной утечки. Для купирования гиперцитокинемии было проведено 2 сеанса гемосорбции с использованием колонки Cytosorb продолжительностью 6 ч каждый. При контрольном исследовании уровень ИЛ-6 снизился в крови до 85 пг/мл, в БАЛ – не определялся. С этого момента отмечают восстановление легочной функции, снижение параметров СВС ИВЛ, улучшение лабораторных показателей, снижение уровня ELWI до 6, положительная рентгенологическая динамика (рисунк 5).

Рисунок 5

Рентгенография ОГК больного Д. на 2-е сутки после начала СВС ИВЛ. Повышение прозрачности легочных полей. Сохраняется усиление легочного рисунка за счет сосудисто-интерстициального компонента. Корни легких не структурные. Синусы свободные

Figure 5

A chest X-Ray of the patient D. on Day 2 of superimposed high-frequency jet ventilation. The lung fields are more transparent. The increased vascular and interstitial markings are still present. Abnormal appearance of the hilar structures. No evidence of fluid accumulation in the pleural recesses



Кроме этого, полностью восстановилась печеночная функция с нормализацией всех лабораторных показателей.

Длительность СВС ИВЛ составила 5 сут, после чего ребенок был переведен на традиционную ИВЛ. На 18-е сутки от поступления в ОРИТ экстубирован. Изменения параметров СВС ИВЛ, динамика показателей газового состава крови и механических свойств легких представлены в *таблице 3*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай показывает, что понимание патогенеза заболевания, построение четкого алгоритма действий и принятие верных решений при быстро меняющейся клинической картине являются залогом успеха в лечении пациентов с иммуносупрессией и СПОН на фоне септического шока. Современные возможности инструментальной диагностики заболеваний и мони-

торинга показателей жизнедеятельности позволяют предпринимать необходимые и своевременные шаги, направленные на предотвращение развития органических дисфункций. При развитии органических нарушений у пациентов в критическом состоянии возможно с успехом использовать любые, в том числе и альтернативные, методики замещения утраченных функций организма.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Ivanashkin A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4348-4573>

Lazarev V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8417-3555>

Khamin I.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8264-2258>

Semenov I.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4695-9765>

Shelikhova L.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

1. Balit C.R., Horan R., Dorofaeff T., Frndova H., Doyle J., Cox P.N., et al. Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant and Intensive Care: Have Things Changed? *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17 (3): 109–16.
2. Turki A.T., Lamm W., Schmitt C., Bayraktar E., Alashkar F., Metzenmacher M., et al. Platelet number and graft function predict intensive care survival in allogeneic stem cell transplantation patients. *Ann Hematol*, 2019; 98 (2): 491–500.
3. Gorbach S., Bartlett J., Blacklow N. Infectious diseases in medicine and surgery. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998: 903–9.
4. Brunkhorst F.M., Clark A.L., Forycki Z.F., Anker S.D. Pyrexia, procalcitonin, immune activation and survival in cardiogenic shock: the potential importance of bacterial translocation. *Int J Cardiol* 1999; 72: 310.
5. Rodriguez-Villalobos H., Struelens M.J., Jones R. Frequency and resistance rates of *Pseudomonas aeruginosa* in Europe: update from SENTRY surveillance program 2000. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8 (1): 906.
6. Matics T.J., Sanchez-Pinto L.N. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr* 2017; 171 (10): e172352.

Системный микоз, вызванный грибами рода *Fusarium oxysporum* у пациента после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Д.С. Курило, С.А. Радыгина, Ж.В. Маркова, Г.Г. Солопова, Д.Н. Балашов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Systemic mycosis due to *Fusarium oxysporum* in a patient after allogeneic stem cell transplantation

D.S. Kurilo, S.A. Radygina, Zh.V. Markova, G.G. Solopova, D.N. Balashov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Девочка, 9 лет, с диагнозом «первичный иммунодефицит – аутовоспалительный синдром: синдром RAI1 (мутация в гене *PSTPIP1* с.748G>A р.Е250K в гетерозиготном состоянии)». Выполнена аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от гаплоидентичного донора. Ранний посттрансплантационный период осложнился активацией гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза с развитием трехростковой аплазии кроветворения, а также тяжелым бактериальным сепсисом с верификацией в гемокультурах *Enterococcus faecium* и *Escherichia coli*. Антибактериальная терапия проводилась в соответствии с данными о чувствительности выявленных патогенов. На 2-е сутки лечения, несмотря на некоторое улучшение общего состояния, было зафиксировано появление папулезных элементов на коже, которые изначально трактовались как бактери-

альные отсеивы (рисунок 1). Учитывая сохранение стойкого фебрилитета и появление новых кожных элементов с последующей эволюцией в виде некротизации по центру (рисунок 2), выполнена биопсия кожи, по результатам исследования которой верифицирован плесневый грибок рода *Fusarium oxysporum* (рисунки 3–5). Дальнейший диагностический поиск привел к обнаружению множественных очаговых теней (до 8 мм) в печени по данным компьютерной томографии (рисунок 6), на основании чего сделан вывод о системном характере поражения и начата комбинированная противомикробная терапия вориконазолом и липидным комплексом амфотерицина Б.

Данный клинический случай является демонстрацией развития тяжелого системного микоза у пациента после ТГСК, замаскированного под тяжелую бактериальную инфекцию.

Рисунок 1
Папулезные высыпания на коже, связанные по времени с развитием бактериального сепсиса

Figure 1
Papular skin rash associated in time with the development of bacterial sepsis



Рисунок 2
Эволюция кожных элементов в виде некротизации папул по центру

Figure 2
The skin elements that progressed to the papules with necrotic center



Рисунок 3
Культура грибов. Окраска лактофенолом голубым, × 40

Figure 3
Culture of fungi. Lactophenol blue staining, × 40

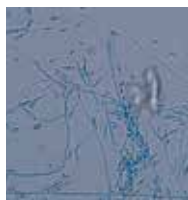


Рисунок 4
Колонии грибов на среде Сабуро

Figure 4
Fungal colonies on Sabouraud medium



Рисунок 5
Микроскопия биоптата кожи с калькофлюором белым – септированный мицелий

Figure 5
Microscopy of a skin biopsy specimen with calcofluor white: septate mycelium



Рисунок 6
Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с контрастом

Figure 6
Multislice computed tomography of the abdominal cavity organs with contrast enhancement



© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 02.04.2020
Принята к печати 30.04.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-178-183

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при трансфузионно-зависимой форме β-талассемии. Обзор литературы

И.О. Тайшихина, М.Е. Лохматова, Л.Н. Шелихова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Тайшихина Ирина Олеговна, врач-педиатр
приемного отделения, клинический
ординатор ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: irina_taishikhina@mail.ru

Талассемия – наиболее распространенная форма наследственных анемий из группы гемоглобинопатий. Генетическое расстройство, лежащее в основе талассемии, приводит к нарушению созревания эритроцитов, их гемолизу и развитию неэффективного эритропоэза с гиперплазией эритроидного ростка в костном мозге и экстрамедуллярно. Стандартной терапией больных β-талассемией являются регулярные гемотрансфузии и хелаторная терапия. Этот метод увеличивает продолжительность жизни, но не улучшает ее качество и не излечивает от болезни. В настоящее время единственным радикальным методом лечения талассемии остается аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. В работе рассмотрены исторические аспекты развития аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в контексте лечения трансфузионно-зависимой формы β-талассемии.

Ключевые слова: β-талассемия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, химеризм, кондиционирование, донор

Тайшихина И.О. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 178–183.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-178-183

Hematopoietic stem cell transplantation in patients with transfusion-dependent β-thalassemia. Review article

I.O. Taishikhina, M.E. Lokhmato, L.N. Shelikhova

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Irina O. Taishikhina, Pediatrician
Admission Department, Clinical Resident
of the Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology, Immunology Ministry of
Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia, 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: irina_taishikhina@mail.ru

Thalassemia is the most common form of hereditary anemia from the hemoglobinopathy group. The genetic disorder underlying thalassemia leads to impaired erythrocyte maturation, hemolysis, and the development of ineffective erythropoiesis with erythroid gland hyperplasia in the bone marrow and extramedullary. Regular blood transfusions and chelator therapy are standard therapy for patients with β-thalassemia. This method increases life expectancy, but does not improve its quality and does not cure the disease. Currently, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation remains the only radical treatment for thalassemia. The paper discusses the historical aspects of the development of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the context of transfusion-dependent form of β-thalassemia treatment.

Key words: β-thalassemia, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, chimerism, conditioning, donor

Taishikhina I.O., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 178–183.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-178-183

Талассемия – наиболее распространенная форма наследственных анемий из группы гемоглобинопатий [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, 1,5% населения мира являются носителями β-талассемии [2]. В России точных данных о распространенности β-талассемии нет. Отдельные источники указывают, что среди русского населения частота гена β-талассемии в гетерозиготном состоянии составляет примерно 1% [3].

β-Талассемия представляет собой генетическое расстройство, в результате которого отсутствует или снижен синтез β-глобиновых цепей, входящих в состав гемоглобина А, составляющего почти 97% общего гемоглобина эритроцитов. Дефект влияет на все этапы процесса созревания эритроцитов с отложением α2-цепей в их предшественниках. Это приводит к гемолизу и развитию неэффективного эритропоэза с

гиперплазией эритроидного ростка в костном мозге и экстрамедуллярно.

Стандартным ведением больных β-талассемией являются регулярные гемотрансфузии и хелаторная терапия. При таком подходе ожидаемая продолжительность жизни пациентов с большой формой β-талассемии превышает 40 лет, и она ничем не отличается от ожидаемой продолжительности жизни больных с промежуточной формой данного заболевания в развитых странах [4]. Однако такая поддерживающая терапия не улучшает качество жизни и не излечивает от болезни. Активно ведутся исследования различных вариантов реактивации производства гемоглобина F при β-талассемии [5]. Совсем недавно стала возможна замена генов в аутологичных гемопоэтических стволовых клетках (ГСК) с использованием вирусных векторов [6, 7]. Первые резуль-

таты применения генной терапии на небольших группах пациентов указывают на ее эффективность – снижается или полностью исчезает зависимость от трансфузионной терапии [8]. Результаты других исследований ожидаются в скором времени. В настоящее время единственным радикальным методом лечения БТ остается аллогенная трансплантация ГСК (ТГСК) [9]. В течение последних 50 лет были проведены многочисленные исследования, посвященные этой теме. Результатом накопленных знаний и опыта стало достижение высоких показателей исхода ТГСК для пациентов с β -талассемией: общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость составляют 90% (95% доверительный интервал (ДИ): 89–92) и 84% (95% ДИ: 82–85) соответственно [10].

Факторы риска

Перегрузка железом. Пациенты с большой формой β -талассемии подвержены перегрузке железом вследствие многократных трансфузий эритроцитарной массы и наличия неэффективного эритропоэза. В результате емкости трансферрина переполняются и в плазме крови появляется несвязанное с трансферрином железо (NTBI). Компонент NTBI, называемый лабильным пулом железа (LPI), является мощным окислительно-восстановительным агентом, способным проникать в клетки неконтролируемым образом и проявлять токсические эффекты, прежде всего в клетках печени, сердца и поджелудочной железы [11]. Клиническими последствиями посттрансфузионной перегрузки железом являются развитие фиброза/цирроза печени, токсической кардиомиопатии, сахарного диабета и других эндокринопатий.

Еще в 1990-х годах итальянской группой исследователей Пезаро были выделены 3 связанные с перегрузкой железом фактора, значительно снижающие исход ТГСК у пациентов с β -талассемией: гепатомегалия, портальный фиброз и нерегулярная хелатотерапия до трансплантации. На основании выделенных факторов была предложена классификация педиатрических пациентов на группы риска (классы по Пезаро), применяемая и в настоящее время (таблица 1) [12, 13].

Таблица 1

Классы риска больных талассемией

Table 1

Risk classes of patients with thalassemia

Факторы риска Risk factors	Класс 1 Class 1	Класс 2 Class 2	Класс 3 Class 3
Гепатомегалия Hepatomegaly	< 2 см	Присутствие 1 или 2 факторов риска	> 2 см
Фиброз печени Liver fibrosis	–	Presence of 1 or 2 risk factors	Присутствует Presence
Хелаторная терапия Chelation therapy	Регулярная Regular		Нерегулярная Irregular

Показатели выживаемости пациентов 3-го класса значительно уступали таковым в других классах [12]: ОВ и БСВ у пациентов 3-го класса 61% и 53%, у паци-

ентов 1-го класса – 94% и 94%, и у пациентов 2-го класса – 80% и 77% соответственно. Высокая летальность в группе пациентов 3-го класса была обусловлена печеночной токсичностью.

В 2007 г. команда исследователей под руководством V. Mathews [14] выделила в группе пациентов 3-го класса подгруппу очень высокого риска: пациенты старше 7 лет с гепатомегалией (> 5 см из-под края реберной дуги). Пятилетняя ОВ и БСВ в данной подгруппе пациентов составляли 39% и 23,9% соответственно.

Таким образом, предотвращение накопления избытка железа является ключевым моментом, определяющим исход ТГСК. Необходима длительная и регулярная хелатотерапия за годы до проведения трансплантации.

Наши знания о патофизиологии обменных процессов железа значительно улучшились за последние два десятилетия. Есть исследования, указывающие на токсическое воздействие NTBI на микросреду костного мозга, мезенхимальные клетки, а также на ГСК трансплантата, в результате чего нарушается восстановление гемопоэза [15]. Предшествующая ТГСК перегрузка железом усугубляется увеличением NTBI и LPI вследствие переливания эритроцитов в раннем посттрансплантационном периоде и массивной мобилизации отложений железа в результате разрушения клеток костного мозга после миелоаблативного воздействия кондиционирования, а нарушение эритропоэза, вторичное к абляции, не позволяет физиологически высвободить железо из насыщенного трансферрина. На сегодняшний день нет определенного подхода в отношении хелатотерапии в перитрансплантационном периоде, однако следует учитывать этот метод в случае медленного, отсроченного или неполного восстановления костномозгового кроветворения и высокой насыщенности трансферрина.

Экстрамедуллярные очаги кроветворения. Эритропоэз в условиях тяжелой некомпенсированной анемии приводит к массивной эритроидной гиперплазии в костном мозге и интенсивному экстрамедуллярному эритропоэзу в печени, селезенке и лимфоузлах [16]. В тяжелых случаях внекостные массы гемопоэтической ткани образуются в грудной, брюшной полостях и полости таза. Такая гиперпролиферация ассоциирована с риском неполной миелоабляции при проведении кондиционирования и, как следствие, с повышением частоты отторжения трансплантата. Лечебный подход определяется объемом новообразования и его локализацией [17, 18]. Терапией выбора являются регулярная гемотрансфузионная терапия, терапия гидроксимочевой (Hu), низкодозная лучевая терапия и хирургические методы.

Стремление проводить ТГСК в раннем возрасте до развития осложнений перегрузки железом и неэф-

фективного эритропоза достоверно улучшает исход трансплантации. По данным Европейского общества по трансплантации костного мозга (European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), ОВ и БСВ при различных вариантах трансплантации выше у пациентов младше 14 лет: 92% и 87% соответственно. Для пациентов старше 14 лет эти показатели составляют 85% и 81% соответственно [10].

Режим кондиционирования

Пациенты с β -талассемией характеризуются гиперпролиферативным потенциалом гемопоэтической ткани и высокой аллосенсибилизацией вследствие длительного трансфузионного анамнеза. Использование миелоаблативного режима кондиционирования в составе бусульфана (Bu) и циклофосфамида (Cy) для подготовки к ТГСК от HLA-идентичного сиблинга ранее считалось стандартом для этой группы пациентов, так как обеспечивало эффективную миелоабляцию и иммуносупрессию [12–14, 19]. Тем не менее этот режим был связан с повышенной печеночной и сердечной токсичностью из-за перегрузки железом и побочных эффектов Bu и Cy.

В попытке снизить токсичность кондиционирования был увеличен интервал между введениями Bu и Cy, внедрена внутривенная форма Bu, которая характеризуется более предсказуемой и управляемой фармакокинетикой [20], снижена доза Cy [21].

Разработан протокол с треосульфаном, тиотепой (Thio) и флударабином (Flu) в составе кондиционирования вместо Bu и Cy [22]. Результаты ТГСК при его использовании оказались сопоставимы с группой контроля.

Для более полной эрадикации гемопоэтической ткани хозяина и эффективной иммуносупрессии без повышения токсичности предложено кондиционирование с добавлением Ну и азатиоприна (Aza) [23]. В некоторых протоколах в целях снижения риска отторжения трансплантата включены анти timoцитарный глобулин (АТГ) и алемтузумаб [24, 25].

Все эти модификации привели к улучшению показателей ОВ у пациентов очень высокой группы риска до 80–90% [26].

Выбор донора

HLA-идентичный сиблинг. HLA-идентичный сиблинг – идеальный донор для пациентов с β -талассемией. По данным отчета крупного международного исследования, проведенного EBMT в группе пациентов ($n = 2936$), получивших различные варианты ТГСК с 2000 по 2017 г., лучшие показатели ОВ и БСВ получены при трансплантации от HLA-идентичного сиблинга [10]. Сравнительные данные результатов ТГСК от различных доноров представлены в таблице 2. В свою очередь, предпочтительным источ-

Таблица 2

Двухлетняя ОВ и БСВ пациентов с талассемией после ТГСК от различных доноров [10]

Table 2

Two years overall and event-free survival in patients with thalassemia after HSCT from various donors [10]

Показатель Indicator	HLA-идентичный сиблинг HLA-identical sibling	HLA-идентичный неродственный донор HLA-identical unrelated donor	Гаплоидентичный донор Haploidentical donor
ОВ, % Overall survival, %	93 (91–94)	87 (84–91)	82 (74–92)
БСВ, % Event-free survival, %	86 (84–88)	81 (76–85)	73 (64–84)

ником ГСК является костный мозг. ОВ при ТГСК костного мозга выше по сравнению с периферической кровью – 91% против 85% ($p < 0,001$) [10].

HLA-совместимый неродственный донор. Только 30% больных талассемией имеют HLA-идентичного родственного донора. Открытие методов HLA-типирования с высоким разрешением сделало возможным проведение успешной трансплантации от неродственного донора с вероятностью нахождения HLA-идентичного донора для граждан России в Международной поисковой системе доноров костного мозга (Bone Marrow Donors Worldwide) до 70% [27].

Главными препятствиями для проведения таких трансплантаций являются высокая частота развития тяжелых острой и хронической реакций «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также риск отторжения трансплантата из-за недостаточной совместимости донора и реципиента [28–30].

В 2014 г. L. Chunfu и соавт. [31] предложен протокол кондиционирования NF-08-TM с использованием внутривенной формы Bu, Cy, Flu и Thio. В исследование были включены 293 пациента с большой формой талассемии, получившие ТГСК: 143 – от HLA-совместимого неродственного донора и 126 – от HLA-идентичного сиблинга. В группе неродственной ТГСК 3-летняя ОВ и БРВ составили 92,3% и 90,4%, а в группе родственной – 90,0% и 83,3% соответственно. Отторжение трансплантата в группе неродственной ТГСК развилось в 1,9% случаев, а РТПХ III–IV степени – в 9,6%. В группе HLA-идентичной ТГСК эти показатели составили 6,9% и 3,6% соответственно. Аналогичные результаты получены H. Yuelin и соавт. в 2017 г. при использовании того же режима кондиционирования. Для профилактики РТПХ пациенты получали АТГ, циклоспорин А (CsA), микофенолата мофетил и короткий курс метотрексата [32]. Таким образом, результаты совместимой неродственной и родственной ТГСК от сиблинга при использовании протокола NF-08-TM оказались сопоставимы.

Трансплантация стволовых клеток пуповинной крови (СКПК). В последние два десятилетия СКПК от

HLA-идентичного сиблинга все чаще используются для трансплантации пациентов со злокачественными или незлокачественными гематологическими заболеваниями.

Крупное исследование на эту тему проведено кооперативной группой Eurocord. В нем приняли участие 44 пациента с талассемией и серповидноклеточной анемией (СКА), получивших СКПК от HLA-идентичного сиблинга. Авторы сообщили об отсутствии смертельных осложнений, связанных с трансплантацией, указывая на безопасность использования данного варианта ТГСК [33]. По данным отчета EBMT за 2000–2017 гг., результаты трансплантации СКПК и ГКС костного мозга от HLA-идентичного сиблинга сопоставимы [10].

Результаты трансплантации СКПК от HLA-идентичного неродственного донора менее удовлетворительные. Сообщается о неприемлемо высокой частоте отторжения трансплантата [34].

Таким образом, пуповинная кровь от HLA-идентичного сиблинга может быть использована как альтернативный источник стволовых клеток для пациентов с талассемией.

ТГСК от гаплоидентичного донора. Альтернативным источником ГСК являются родители пациента, а также неполностью совместимые сиблинги, однако частое развитие тяжелой формы РТПХ ограничивало его применение. Предложенная методика неселективной Т-лимфодеплеции трансплантата для предупреждения развития РТПХ повысила частоту его отторжения и инфекционных осложнений из-за задержки иммунной реконституции [35].

Группой исследователей из Германии было показано, что Су индуцирует апоптоз активированных Т-лимфоцитов [36]. Это свойство Су нашло применение в профилактике РТПХ. Была подобрана оптимальная схема его использования: Су 50 мг/кг/сут в Д+3 и Д+4, CsA и такролимус с Д+5 [37]. Такая схема профилактики РТПХ исследована и в группе пациентов с β -талассемией (возраст от 2 до 20 лет) [38]. Кондиционированию в составе АТГ, Flu и внутривенного Bu предшествовали 2 курса иммуносупрессивной терапии (ИСТ): Flu и дексаметазон с Д–68 по Д–64 и с Д–40 по Д–36. В результате частота развития острой РТПХ I–II степени составила 30%, хронической – 16%, отторжения трансплантата – 16%.

Группой исследователей под руководством профессора F. Locatelli впервые были опубликованы результаты гаплоидентичной ТГСК с селективной деплецией $\text{TCR}\alpha\beta^+$ и $\text{CD}19^+$ -лимфоцитов у детей с незлокачественными заболеваниями крови (49 пациентов с талассемией и 5 – с СКА) [39–41]. Такая обработка трансплантата обеспечила его надежное приживление, быструю иммунореконституцию и эффективную профилактику РТПХ. Пациенты

были разделены на 2 группы: группа А ($n = 40$) – контрольная, получившая Т-деплетированный трансплантат, и группа В ($n = 14$) – получившая $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ -деплетированный трансплантат. Режим кондиционирования состоял из Bu, Thio, Cy и АТГ, которым предшествовали Hu (60 мг/кг/сут) и Aza (3 мг/кг/сут) с Д–59 по Д–11 и Flu в дозе 30 мг/м² с Д–17 по Д–11, обеспечившие эффективную иммуносупрессию и облегчившие приживление трансплантата. Результатом оказались 5-летняя ОВ и БРВ в группе В 84% и 69%, в группе А – 78% и 39% соответственно. Частота отторжения трансплантата в группах А и В составила 45% и 14% соответственно. Период восстановления иммунного статуса значимо не отличался из-за посттрансплантационной ИСТ, что по-прежнему определяло высокий риск развития инфекций [41].

В 2018 г. завершено международное мультицентровое исследование, в котором после гаплоидентичной ТГСК с использованием $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ -деплетированного трансплантата (24 ребенка в возрасте от 2 до 14 лет) проводилась инфузия донорских генетически модифицированных Т-лимфоцитов – индуцибельной каспазы-9 (BPM-501) для снижения риска инфекционных осложнений и профилактики отторжения [42]. BPM-501 содержат индуцибельную каспазу-9, активируемую введением римиридида, и усеченный CD19 для их мониторинга. Поликлональная природа BPM-501 обеспечивает широкий противовирусный иммунитет, а возможность управления каспазой-9 – быстроту и надежность устранения симптомов РТПХ. Инфузия BPM-501 проводилась с Д+14 $\pm$ 4 от ТГСК. Средняя продолжительность введения 17 (10–36) дней. ОВ и БРВ составили 90,7% и 82,2% соответственно. Частота отторжения трансплантата – 8,7%. Частота острой РТПХ I степени составила 13,6%, острой РТПХ III–IV степени или хронической РТПХ не отмечено. Римиридид вводился 1 пациенту с кожной формой РТПХ II степени с достижением полного ответа. Восстановление (выше 500/мкл) популяций $\text{CD}3^+$ и $\text{CD}3^+\text{CD}4^+$ -Т-клеток отмечено через 180 и 270 дней, а показателей иммуноглобулинов классов А и М – к 30-му и 180-му дням соответственно.

В настоящее время результаты гаплоидентичной ТГСК приближаются к таковым при совместимой неродственной трансплантации.

Смешанный химеризм

Персистирование остаточных гемопоэтических клеток реципиента наблюдается у значительной части пациентов с талассемией после ТГСК [43]. В отличие от онкогематологических заболеваний, при которых успех проведения аллогенной ТГСК зависит от полноты эрадикации опухолевого клона, при талассемии достижение устойчивого смешанного химеризма (СХ) приводит к достаточной коррекции патологиче-

ского кроветворения [44]. Выявляемый в ранние сроки СХ зачастую транзитный и имеет 2 пути развития – полный донорский химеризм (ПХ) или отторжение трансплантата. Причины, по которым у некоторых пациентов СХ является транзитным, в то время как у других развивается иммунологическая толерантность, до сих пор неизвестны [45].

В одном из исследований G. Lucarelli и соавт. частота встречаемости СХ из 335 пациентов с талассемией составила 32% через 2 мес после ТГСК от HLA-идентичного сиблинга [46]. У пациентов с ПХ не отмечено случаев отторжения трансплантата, в то время как у 32,4% пациентов с СХ отторжение трансплантата наступило в течение 2 лет после ТГСК. Таким образом, СХ после ТГСК является фактором риска отторжения трансплантата [45, 47]. Инфузия донорских лимфоцитов способствует удалению остаточных клеток хозяина [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллогенная ТГСК – единственный метод, доступный в настоящее время для полного излечения пациентов с трансфузионно-зависимой формой талассемии. Результатом многолетних исследований стало достижение ОВ 90% и БСВ 84% для всех больных, получивших ТГСК.

Лучшие показатели выживаемости получены при ТГСК костного мозга от HLA-идентичного сиблинга.

Результаты трансплантации СКПК и ГСК костного мозга от HLA-идентичного сиблинга оказались сопоставимы. В случае, если HLA-идентичный родственный донор отсутствует, открытие методов HLA-типирования с высоким разрешением сделало возможным проведение успешной трансплантации от совместимого неродственного донора, в ином случае может быть использован альтернативный источник ГСК – гаплоидентичный донор. Новые стратегии проведения эффективной и безопасной ТГСК от совместимых неродственных и гаплоидентичных доноров позволяют достичь результатов, приближающихся к таковым у реципиентов ГСК от HLA-идентичных сиблингов.

Целями последующих исследований, как и прежде, остаются поиск оптимального режима кондиционирования и подбор эффективной схемы профилактики РТПХ. Появившийся подход к генной терапии необходимо будет сравнить с достигнутыми результатами ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Taishikhina I.O. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9209-7238>

Lokhmatoва M.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4222-2915>

Shelikhova L.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

Литература

- Weatherall D.J. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood* 2010; 115 (22): 4331–6. DOI: 10.1182/blood-2010-01-251348
- Galantero R., Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5: 11. DOI: 10.1186/1750-1172-5-11
- Лохматова М.Е., Сметанина Н.С., Финогенова Н.А. Эпидемиология гемоглобинопатий в Москве. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2009; 87 (4): 46–9.
- Vitrano A., Calvaruso G., Lai E., Colletta G., Quota A., Gerardi C., et al. The era of comparable life expectancy between thalassemia major and intermedia: Is it time to revisit the major-intermedia dichotomy? *Br J Haematol* 2017; 176 (1): 124–30. DOI: 10.1111/bjh.14381
- Psatha N., Reik A., Phelps S., Zhou Y., Dalas D., Yannaki E., et al. Disruption of the BCL11A Erythroid Enhancer Reactivates Fetal Hemoglobin in Erythroid Cells of Patients with β -Thalassemia Major. *Mol Ther Methods Clin Dev* 2018; 10: 313–26. DOI: 10.1016/j.omtm.2018.08.003
- Dong A., Rivella S., Breda L. Gene therapy for hemoglobinopathies: progress and challenges. *Transl Res* 2013; 161 (4): 293–306. DOI: 10.1016/j.trsl.2012.12.011
- Negre O., Eggmann A.V., Beuzard Y., Ribeil J.A., Bourget P., Borwornpinyo S., et al. Gene Therapy of the β -Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the β (A(T87Q))-Globin Gene. *Hum. Gene Ther* 2016; 27 (2): 148–65. DOI: 10.1089/hum.2016.007
- Walters M.C., Rasko J., Hongeng S., Kwiatkowski J., Schiller G.J., Kletzel M., et al. Update of Results from the Northstar Study (HGB-204): A Phase 1/2 Study of Gene Therapy for Beta-Thalassemia Major Via Transplantation of Autologous Hematopoietic Stem Cells Transduced ex-vivo with a Lentiviral Beta AT87Q-Globin Vector (LentiGlobin BB305). *Blood* 2015; 126: 201.
- Forman S.J., Negrin R.S., Antin J.H., Appelbaum F.R. (eds.). *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Wiley-Blackwell; 2015.
- Baronciani D., Dalissier A., Gaziev J., Gaziev J., Yesilipek A., Zecca M., et al. Hematopoietic cell transplantation in thalassemia and sickle cell disease: report from the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Hemoglobinopathy Registry: 2000–2017. *Blood* 2018; (132): 168.
- Angelucci E., Pilo F. Management of iron overload before, during, and after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1368 (1): 115–21. DOI: 10.1111/nyas.13027
- Lucarelli G., Galimberti M., Polchi P., Angelucci E., Baronciani D., Giardini C., et al. Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *N Engl J Med* 1990; 322 (7): 417–21. DOI: 10.1056/NEJM199002153220701
- Lucarelli G., Clift R.A., Galimberti M., Polchi P., Angelucci E., Baronciani D., et al. Marrow transplantation for patients with thalassemia: results in class 3 patients. *Blood* 1996; 87 (5): 2082–8.
- Mathews V., George B., Deotare U., Lakshmi K.M., Viswabandya A., Daniel D., et al. A new stratification strategy that identifies a subset of class III patients with an adverse prognosis among children with beta thalassemia major undergoing a matched related allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13 (8): 889–94. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.05.004
- Angelucci E., Pilo F., Coates T.D. Transplantation in thalassemia: revisiting

- the Pesaro risk factors 25 years later. *Am J Hematol* 2017; 92 (5): 411–3. DOI: 10.1002/ajh.24674
16. Кумар В., Аббас А.К., Фаустор Н., Астер Дж.К.; пер. с англ.; под ред. Коган Е.А., Серова Р.А., Дубовой Е.А., Павловой К.А. Основы патологии заболеваний по Роббинсону и Котрану. В 3 т. М.: Логосфера; 2016. Том 2: глава 14: 737.
 17. Haidar R., Mhaidli H., Taher A.T. Paraspinal extramedullary hematopoiesis in patients with thalassemia intermedia. *Eur Spine J* 2010; 19 (6): 871–8. DOI: 10.1007/s00586-010-1357-2
 18. Karimi M., Cohan N., Pishdad P. Hydroxyurea as a first-line treatment of extramedullary hematopoiesis in patients with beta thalassemia: Four case reports. *Hematology* 2015; 20 (1): 53–7. DOI: 10.1179/1607845414Y.0000000168
 19. Lucarelli G., Galimberti M., Giardini C., Polchi P., Angelucci E., Baronciani D., et al. Bone marrow transplantation in thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 5 (3): 549–56.
 20. Gaziev J., Nguyen L., Puozzo C., Mozzi A.F., Casella M., Donnorso M.P., et al. Novel pharmacokinetic behavior of intravenous busulfan in children with thalassemia undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation of pharmacokinetic and pharmacodynamic profile with therapeutic drug monitoring. *Blood* 2010; 115 (22): 4597–604. DOI: 10.1182/blood-2010-01-265405
 21. Lucarelli G. Bone marrow transplantation for thalassaemia. *J Intern Med Suppl* 1997; 740: 49–52.
 22. Bernardo M.E., Piras E., Vacca A., Giorgiani G., Zecca M., Bertaina A., et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major: results of a reduced-toxicity conditioning regimen based on the use of treosulfan. *Blood* 2012; 120 (2): 473–6. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423822
 23. Sodani P., Gaziev D., Polchi P., Erer B., Giardini C., Angelucci E. New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. *Blood* 2004; 104 (4): 1201–3. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2800
 24. Law J., Cowan M.J., Dvorak C.C., Musick L., Long-Boyle J.R., Baxter-Lowe L.A., et al. Busulfan, fludarabine, and alemtuzumab as a reduced toxicity regimen for children with malignant and nonmalignant diseases improves engraftment and graft-versus-host disease without delaying immune reconstitution. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18 (11): 1656–63. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.05.006
 25. Mohty M. A bit of antithymocyte globulin can take you a long way! *Bone Marrow Transplant* 2012; 47 (5): 617–8. DOI: 10.1038/bmt.2012.6
 26. Srivastava A., Ramachandran V. Cure for thalassemia major – from allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to gene therapy. *Haematologica* 2017; 102 (2): 214–23. DOI: 10.3324/haematol.2015.141200
 27. Алянский А.П., Макаренко О.А., Иванова Н.Е., Головачева А.А., Кузьмич Е.В., Кучер М.А. и др. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 3 (2): 68–75.
 28. Angelucci E., Matthes-Martin S., Baronciani D., Bernardin F., Bonanomi S., Cappellini M.D., et al. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia major and sickle cell disease: indications and management recommendations from an international expert panel. *Haematologica* 2014; 99 (5): 811–20. doi: 10.3324/haematol.2013.099747
 29. Jawdat D.M., Saleh S.A., Sutton P., Anazi H.A., Shubaili A., Tamim H., et al. Chances of finding an HLA-matched sibling: The Saudi experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15 (10): 1342–4. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.06.013
 30. Gaziev D., Galimberti M., Lucarelli G., Polchi P., Giardini C., Angelucci E., et al. Bone marrow transplantation from alternative donors for thalassemia: HLA-phenotypically identical relative and HLA-nonidentical sibling or parent transplants. *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25 (8): 815–21. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702242
 31. Chunfeng L., Xuedong W., Yuelin H., Xiaoqin F., Jianyun L., Xiaohui Z., et al. Updated Outcomes of NF-08-TM Protocol in HSCT for Patients with b-Thalassemia Major: A Large Prospective Study from Single Center. *Blood* 2014; 124: 2577.
 32. Yuelin H., Hua J., Changgang L. Hematopoietic Stem Cell Transplantation from Full Matched Alternative Donor Has Same Results As Those from Matched Sibling for Patients with Beta-Thalassemia Major – a Large-Cohort Multicenter Study from China. *Blood* 2017; 130: 3329.
 33. Locatelli F., Rocha V., Reed W., Bernardin F., Ertem M., Grafakos S., et al. Eurocord Transplant Group. Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003; 101 (6): 2137–43. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2090
 34. Ruggeri A., Eapen M., Scaravadou A., Cairo M.S., Bhatia M., Kurtzberg J., et al. Eurocord Registry; Center for International Blood and Marrow Transplant Research; New York Blood Center. Umbilical cord blood transplantation for children with thalassemia and sickle cell disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (9): 1375–82. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.01.012
 35. Willasch A., Hoelle W., Kreyenberg H., Niethammer D., Handgretinger R., Lang P., et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. *Haematologica* 2006; 91 (6): 788–94.
 36. Strauss G., Osen W., Debatin K.M. Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs. *Clin Exp Immunol* 2002; 128 (2): 255–66. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2002.01777.x
 37. Luznik L., Jones R.J., Fuchs E.J. High dose cyclophosphamide for GVHD prevention. *Curr Opin Hematol* 2010; 17 (6): 493–9. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32833eaf1b
 38. Anurathapan U., Hongeng S., Pakakasama S., Sirachainan N., Songdej D., Chuan-sumrit A., et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Homozygous β Thalassemia and β Thalassemia/Hemoglobin E Patients from Haploidentical Donors. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (6): 813–8. DOI: 10.1038/bmt.2016.7
 39. Bertaina A., Merli P., Locatelli F., Pagliara D., Bernardo M.E., Masetti R., et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta$ + T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood* 2014; 124 (5): 822–6. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563817
 40. Airolidi I., Bertaina A., Locatelli F., Zorzoli A., Pagliara D., Cocco C., et al. $\alpha\beta$ T-cell reconstitution after HLA-haploidentical hematopoietic transplantation depleted of TCR- $\alpha\beta$ /CD19 $^{+}$ lymphocytes. *Blood* 2015; 125 (15): 2349–58. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599423
 41. Gaziev J., Isgrò A., Sodani P., Paciaroni K., De Angelis G., Marziali M., et al. Haploidentical HSCT for hemoglobinopathies: improved outcomes with TCR $\alpha\beta$ /CD19 $^{+}$ -depleted grafts. *Blood Adv* 2018; 2 (3): 263–70. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017012005
 42. Galaverna F., Pagliara D., Manwani D. Administration of BPX-501 Following α -T and B-Cell Depleted Haplo-HSCT in Children with Transfusion-Dependent Thalassemia. *Blood* 2018; 132: 166.
 43. Andreani M., Testi M., Gaziev J., Condello R., Bontadini A., Tazzari P.L., et al. Quantitatively different red cell/nucleated cell chimerism in patients with long-term, persistent hematopoietic mixed chimerism after bone marrow transplantation for thalassemia major or sickle cell disease. *Haematologica* 2011; 96 (1): 128–33. DOI: 10.3324/haematol.2010.031013
 44. Трахтман П.Е. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении врожденных и приобретенных незлокачественных заболеваний у детей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2011.
 45. Andreani M., Nesci S., Lucarelli G., Tonucci P., Rapa S., Angelucci E., et al. Long-term survival of ex-thalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (4): 401–4. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702151
 46. Lucarelli G., Andreani M., Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 16 (2): 81–5. DOI: 10.1054/blre.2002.0192
 47. Hill R.S., Petersen F.B., Storb R., Appelbaum F.R., Doney K., Dahlberg S., et al. Mixed hematologic chimerism after allogeneic marrow transplantation for severe aplastic anemia is associated with a higher risk of graft rejection and a lessened incidence of acute graft-versus-host disease. *Blood* 1986; 67: 811–6.
 48. Abraham A., Sindhuvi E., Korula A., Fouzia N.A., Srivastava A., George B., et al. Donor Lymphocyte Infusion in Patients with Thalassemia Major Who Have Mixed Chimerism Following Allogeneic Stem Cell Transplant. *Blood* 2015; 126: 1965.

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 07.05.2020
Принята к печати 12.05.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-184-192

Поражение кожных покровов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы

Т.З. Алиев¹, Е.Б. Мачнева^{1, 2}, Н.В. Сидорова¹, Т.С. Бельшева¹, Т.Т. Валиев¹, К.И. Киргизов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²Обособленное структурное подразделение Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Алиев Теймур Зейнал оглы, врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23
E-mail: timaliev118@gmail.com

Поражение кожи после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) встречается достаточно часто и представляет собой важную диагностическую и терапевтическую проблему. Наиболее значимыми причинами поражений кожи при ТГСК являются медикаментозная токсичность, инфекционные поражения, проявления кожной формы острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина». Каждое из осложнений может проявляться в различной степени, а также сочетаться с другими, оказывая значимое отрицательное влияние на состояние пациента, в тяжелых случаях представляя угрозу для жизни больного. В статье обобщены данные об этиологии, особенностях патогенеза, клинических формах, основных методах диагностики и терапии наиболее часто встречающихся кожных осложнений при ТГСК.

Ключевые слова: кожа, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поражение, токсичность, иммунные реакции, инфекции, реакция «трансплантат против хозяина»

Алиев Т.З. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 184–192.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-184-192

Skin damage after the hematopoietic stem cell transplantation. Literature review

T.Z. Aliev¹, E.B. Machneva^{1, 2}, N.V. Sidorova¹, T.S. Belysheva¹, T.T. Valiev¹, K.I. Kirgizov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Skin damage after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is common and important diagnostic and therapeutic problem. The most significant causes of skin lesions in HSCT are drug toxicity, infections, and manifestations of skin acute and chronic "graft versus host" disease. Each of the complications can manifest in various forms, as well as to combine with others, exerting a significant negative effect on the patient's condition, in severe cases posing a threat to the patient's life. The article summarizes data on the etiology, features of pathogenesis, clinical forms, the main methods of diagnosis and therapy of the most common skin complications of HSCT.

Key words: skin, hematopoietic stem cell transplantation, lesion, toxicity, immune reactions, infections, "graft versus host" disease

Aliev T.Z., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 184–192.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-184-192

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является методом терапии ряда тяжелых злокачественных и неопухолевых заболеваний [1]. Этот метод сопряжен с потенциальным развитием широкого спектра тяжелых осложнений, включая инфекционные, токсические, геморрагические, нарушения функции внутренних органов, а также острую и хроническую реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Многие из этих осложнений могут иметь кожные проявления, которые нередко являются сложной диагностической проблемой для клиницистов. Широкий спектр причин поражений кожи при ТГСК может приводить к сходным клиническим проявлениям, в связи с чем их

трудно дифференцировать, несмотря на существующие классификации [2]. Различная тактика лечения поражений кожи при острой и хронической РТПХ, кожной сыпи при лекарственных реакциях, вирусных экзантемах, акральной эритеме, токсическом эпидермальном некролизе, синдроме приживления, постлучевом дерматите, мультиформной эритеме и грибковых инфекциях диктует клиницистам необходимость своевременной трактовки и постановки правильного диагноза [1].

Согласно данным Европейского общества по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), практически у каждого пациента после ТГСК на

одном из этапов лечения развиваются осложнения, затрагивающие кожу и ее придатки [3]. Эти осложнения можно условно разделить на несколько групп, представленных в таблице 1.

При этом поражения кожи при ТГСК в большом числе случаев представлены сочетанными вариантами, в частности, токсические поражения часто осложняются присоединением вторичной бактериальной или грибковой инфекции, а иммунное поражение кожи при РТПХ нередко сочетается с вирусным инфицированием. Подобное сочетание еще больше осложняет диагностический поиск и выбор терапевтической стратегии [1].

Цель данного обзора: представить характеристику основных групп поражений кожи и ее придатков при ТГСК.

Поражение кожи при реакции «трансплантат против хозяина». Кожа является одним из наиболее частых органов-мишеней при острой и хронической РТПХ. Острая РТПХ кожи поражает главным образом эпидермис, слизистую оболочку полости рта и аногенитальной области [3]. Ключевым фактором патофизиологии острой РТПХ является активация Т-клеток донора, которые мигрируют в лимфоидную ткань организма реципиента сразу же после трансплантации. Пусковым фактором развития острой РТПХ является повреждающее действие на ткани химио- и лучевой терапии, которые используются в кондиционировании, с дальнейшим возможным присоединением инфекции. Следствием повреждения тканей реципиента является образование экзогенных (липополисахариды) и эндогенных (интерлейкин-1,

фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6 и интерферон) факторов, провоспалительных цитокинов и лигандов для Toll-подобных-рецепторов, активация которых приводит к развитию врожденного иммунного ответа [4]. Провоспалительные цитокины, образовавшиеся в ответ на повреждение тканей реципиента, способствуют активации Т-клеток посредством их взаимодействия через рецепторы главного комплекса гистосовместимости с антигенпрезентирующими клетками. Это приводит к экспансии и дифференцировке Т-клеток в различные подтипы, которые мигрируют через кровеносные сосуды к органам-мишеням, где они вызывают повреждение тканей и рекрутирование других клеток, участвующих в воспалении, через пути высвобождения перфорина и цитокинов (рисунок 1) [5].

Классическим проявлением кожной формы острой РТПХ являются эритематозные пятнисто-папулезные высыпания, поражающие кожу лица, ладоней и подошв (рисунок 2).

Таким образом, у пациентов после ТГСК поражение кожи лица чаще является признаком РТПХ, нежели реакцией гиперчувствительности к лекарственным препаратам [6]. Высыпания могут распространяться на область туловища, конечностей вплоть до развития эритродермии, в самых тяжелых случаях развивается эпидермолиз, сходный по клиническим проявлениям с синдромом Стивенса–Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом (рисунок 3).

Часто при острой РТПХ отмечается зуд, однако у некоторых пациентов он может отсутствовать [2, 7]. Степень поражения кожи при острой РТПХ, согласно рекомендациям EBMT (2019), определяется в соот-

Таблица 1
Группы осложнений после ТГСК, затрагивающие кожу и ее придатки [3]

Table 1
Groups of complications after HSCT affecting the skin and its appendages [3]

Группа осложнений Complication group	Повреждающий фактор Damaging factor	Проявления Manifestations
Медикаментозная токсичность и лекарственная аллергия Drug toxicity and drug allergy	Медикаментозная токсичность чаще всего обусловлена режимом кондиционирования, аллергия – антибиотиками и/или другими лекарственными средствами Drug toxicity is most often caused by the conditioning regimen; allergies are caused by antibiotics or other drugs	Проявления могут широко варьировать от локализованной эритемы до эпидермального некролиза и синдрома Стивенса–Джонсона. Проявления могут быть неспецифичны Manifestations can vary widely from localized erythema to epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome. Manifestations may be nonspecific
РТПХ GvHD	Иммунные факторы развития острой и хронической РТПХ Immune factors for the development of acute and chronic GvHD	При острой РТПХ поражаются главным образом эпидермис кожи и слизистая оболочка полости рта. Хроническая РТПХ может поражать все слои кожи, включая эпидермис, дерму и подкожную клетчатку, волосы, ногти In acute skin GvHD, the epidermis of the skin and the mucous membrane of the oral cavity are mainly affected. Chronic GvHD can affect all layers of the skin, including the epidermis, dermis and subcutaneous tissue, hair, and nails
Инфекционные поражения кожи Infectious skin lesions	Вирусное поражение (ЦМВ, HHV6, <i>Varicella zoster</i>), грибковое (дерматофиты, реже <i>Aspergillus</i> или <i>Mucor</i>), бактериальное Viral damage (CMV, HHV6, <i>Varicella zoster</i>), fungal (dermatophytes, rarely <i>Aspergillus</i> or <i>Mucor</i>), bacterial	Высыпания полиморфные, могут быть неспецифическими Rashes are polymorphic, may be nonspecific
Онкологические поражения кожи Skin cancer	Рак кожи (базально-клеточный, плоскоклеточный рак и меланома) и рецидив основного злокачественного заболевания Skin cancer (basal cell, squamous cell carcinoma and melanoma) and relapse of a major malignant disease	Гистологическая картина, характерная для онкологического заболевания Oncological morphology

Примечание. ЦМВ – цитомегаловирус; HHV6 – вирус герпеса человека 6-го типа.

Notes. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; GvHD – “graft versus host” disease; CMV – cytomegalovirus; HHV6 – human betaherpesvirus 6.

Рисунок 1

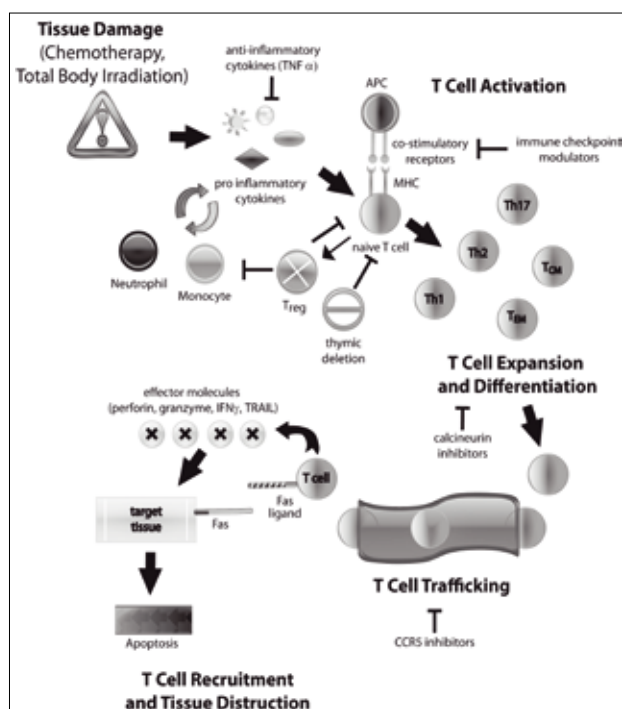
Патофизиологические аспекты развития острой РТПХ

APC – антигенпрезентирующая клетка; CCR5 – рецептор хемокинов 5-го типа; IFN- γ – интерферон-гамма; MHC – главный комплекс гистосовместимости; TCM – центральная T-клетка памяти; TEM – эффекторная T-клетка; Treg – регуляторная T-клетка; TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа; TRAIL, TNF – TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (адапт. из [5]).

Figure 1

Pathophysiology aspects of acute GvHD

APC – antigen-presenting cell; CCR5 – chemokine receptor type 5; IFN- γ – interferon- γ ; MHC – major histocompatibility complex; TCM – central memory T cell; TEM – effectormemory T cell; Treg – regulatory T cell; TNF- α – tumor necrosis factor- α ; TRAIL, TNF – TNF-related apoptosis-inducing ligand (adapt. from [5]).

**Рисунок 2**

Кожная форма острой РТПХ – эритематозные пятнисто-папулезные высыпания

Из архива НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Figure 2

Skin acute GvHD as erythematous maculopapular rash

From the archive of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Рисунок 3**

Кожная форма острой РТПХ IV степени (эпидермоллиз, симптом Никольского положительный)

Из архива НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Figure 3

Skin form of acute GvHD of grade IV (epidermolysis, Nikolsky's symptom is positive)

From the archive of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Таблица 2**

Степень тяжести кожной формы острой РТПХ в соответствии с классификацией MAGIC [2]

Table 1

The severity of skin acute GvHD according to the MAGIC classification [2]

Степень Power	Проявление РТПХ GvHD manifestation	Площадь поражения кожи Skin lesion area
0	Высыпания отсутствуют Rashes are absent	–
2	Пятнисто-папулезные высыпания Maculopapular eruptions	< 25% площади поверхности тела < 25% body surface area
3	Пятнисто-папулезные высыпания Maculopapular eruptions	25–50% площади поверхности тела 25–50% body surface area
4	Генерализованная эритродермия Generalized erythroderma	> 50% площади поверхности тела > 50% body surface area
	Эритродермия с формированием булл и десквамацией эпителия Erythroderma with the formation of bullae and desquamation of the epithelium	> 5% площади поверхности тела > 5% body surface area

ветствии с классификацией MAGIC (The Mount-Sinai Acute GvHD International Consortium, Международный консорциум по острой РТПХ в Маунт-Синае) (таблица 2).

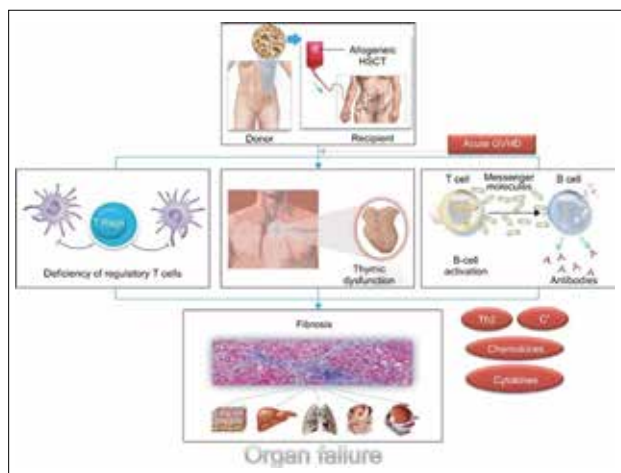
Хроническая РТПХ является мультисистемным алло/аутоиммунным заболеванием, характеризующимся иммунной дисрегуляцией, иммунодефицитом, поражением и нарушением функции органов, патогенез которого еще до конца не изучен [8]. В работе

Рисунок 4

Патофизиологические механизмы развития хронической РТПХ (адапт. из [9])

Figure 4

Pathophysiology of development of chronic GvHD (adapt. from [9])



С.К. Мин и соавт. (2011), основываясь на обзоре ряда исследований, выделено 4 ключевых теории развития хронической РТПХ (рисунок 4) [9–13]:

- нарушение иммунной толерантности к аутоантигенам вследствие повреждения тимуса реципиента во время кондиционирования или предшествующей острой РТПХ;
- нарушение функции и снижение количества Tregs;
- роль аутореактивных В-клеток и антител, которые они производят;
- фиброзные изменения, при которых клеточные реакции приводят к продукции профиброзных хемокинов, активирующих фиброгенез.

Для кожных проявлений хронической РТПХ характерна полиморфность высыпаний, отмечаются элементы по типу красного плоского лишая, пойкилодермия (атрофия кожи, пигментные изменения, телеангиэктазии). Лихеноидные высыпания могут быть клинически неотличимы от истинного красного плоского лишая [2]. При хронической кожной РТПХ нередко наблюдаются поражения кистей и стоп по типу дисгидротической экземы (рисунок 5).

Поражения слизистой оболочки полости рта также могут напоминать проявления красного плоского лишая в виде лихеноидных высыпаний, белесых линий по типу древовидной исчерченности (полосы Уикхема) и эрозий (рисунок 6).

При поражении слизистых оболочек полости рта могут также определяться болезненные язвы, атрофия слизистой оболочки, которые нарушают прием пищи пациентом [14].

В клинической картине кожных проявлений хронической РТПХ возможно развитие папуло-сквамозных высыпаний, имитирующих псориаз или экзему, а также развитие витилиго, очаговой

Рисунок 5

Кожные проявления хронической РТПХ – поражения кожи кистей и стоп по типу дисгидротической экземы

Из архива НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Figure 5

Skin manifestations of chronic GvHD – lesions of the skin of hands and feet same as dyshidrotic eczema

From the archive of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Рисунок 6**

Кожные проявления хронической РТПХ. Белые древесные линии, напоминающие оральный красный плоский лишай

Из архива НИИ ДООГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Figure 6

Skin manifestations of chronic GvHD. White wood lines resembling oral lichen planus

From the archive of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology



алопеции, ксероза, ихтиоза, эксфолиативного дерматита [15–17]. Диагностические клинические критерии кожной формы хронической РТПХ представлены в таблице 3.

Таблица 3

Характерные признаки и диагностические критерии кожной формы хронической РТПХ [8, 14]

Table 3

Characteristic signs and diagnostic criteria of the cutaneous form of chronic GvHD [8, 14]

Локализация Localization	Диагностические критерии (достаточные для постановки диагноза хронической РТПХ) Diagnostic criteria (sufficient for the diagnosis of chronic GvHD)	Отличительные критерии (наблюдаемые при хронической РТПХ, но недостаточные для постановки диагноза) Distinctive criteria (observed in chronic GvHD, but not sufficient for diagnosis)	Другие проявления Other manifestations	Общие критерии для острой и хронической РТПХ General criteria (for acute and chronic GvHD)
Кожа Skin	- Пойкилодермия; - лихеноидная сыпь; - фиброзные изменения; - фиброзированные лихеноидные высыпания - Poikiloderma; - lichenoid rash; - fibrotic changes; - fibrosed lichenoid rashes	Депигментация Depigmentation	Нарушение потоотделения Sweating disorder	- Эритема; - пятнисто-папулезная сыпь; - зуд - Erythema; - maculopapular rash; - itching
Волосной покров Hairline	Изменение волосного покрова не является диагностическим критерием Hair change is not a diagnostic criterion	- Возобновление алопеции с рубцеванием и без (спустя период роста волос после химиотерапии); - шелушение, папулосквамозные участки - Resumption of alopecia with/without scarring (after a period of hair growth after chemotherapy); - peeling, papulosquamous areas	- Истончение волос, обычно очаговое, жесткие и тусклые волосы (не связано с эндокринными и другими нарушениями); - преждевременное поседение волос - Thinning of hair, usually focal, hard and dull hair (not associated with endocrine and other disorders); - premature graying of hair	Характерных общих для острой и хронической РТПХ изменений волосного покрова не отмечается Characteristic of acute and chronic GvHD of hairline changes is not observed
Ногти Nails	Изменение ногтей не является диагностическим критерием Nail change is not a diagnostic criterion	- Вертикальная исчерченность; - лизис ногтевых пластинок; - Pterygium unguis; - симметричная потеря ногтевых пластинок - Vertical striation; - lysis of the nail; plates; - Pterygium unguis; - symmetrical loss of the nail plates	Других характерных для хронической РТПХ изменений ногтей не отмечается Other nail changes characteristic of chronic GvHD are not observed	Характерных общих для острой и хронической РТПХ изменений ногтей не отмечается Typical changes in nails common for acute and chronic GvHD not observed

Оценка тяжести кожных симптомов производится по шкале оценки степени поражения кожи при хронической РТПХ, согласно критериям консенсуса NIH (National Institutes of Health, Национальные институты здравоохранения; 2014) [8, 14]:

- отсутствие симптомов;
- < 25% площади поверхности тела с признаками заболевания, но без фиброзных изменений;
- 19–50% площади поверхности тела или поверхностные склеротические изменения (неглубокие, возможность щипка);
- > 50% площади поверхности тела или глубокие фиброзные изменения или нарушение подвижности кожи, язвенные поражения или выраженный зуд.

Степень тяжести хронической РТПХ определяется по совокупности поражения всех органов и систем [8, 14]:

- хроническая РТПХ легкой степени тяжести – вовлечены 1–2 органа или локализации (кроме легких) без клинически значимого функционального нарушения (не более 1 балла по каждому пораженному органу);

- хроническая РТПХ средней степени тяжести – по меньшей мере 1 орган или участок с клинически значимой, но не выраженной дисфункцией (максимально 2 балла), либо 3 органа и более без нарушения функции (максимально 1 балл по каждому органу), либо имеется поражение легких (не более 1 балла);

- тяжелая хроническая РТПХ – имеется значительная дисфункция (3 балла по каждому пораженному органу) либо поражение легких (2 балла и более).

Перспективным представляется исследование различных биомаркеров, в частности фактора активации В-клеток (BAFF) и хемокиновых рецепторов CXCL10 и CXCL11 в качестве предикторов как для острой, так и для хронической РТПХ [18]. Отмечена прямая связь плазменных уровней элафина, растворимого белка, продуцируемого кератиноцитами, с тяжестью заболевания при кожной РТПХ [19]. Показано, что определение совокупности TFNR1, ST2 и REG3a позволяет спрогнозировать выживаемость при острой РТПХ [20], а панель с 3 РНК-маркерами (IRS2, PLEKHF1 и IL1R2) в сочетании с клиническими

переменными (серологический статус донора и реципиента по отношению к ЦМВ, интенсивность режима кондиционирования) может помочь с высокой точностью отличать проявления хронической РТПХ от кожных поражений иного генеза [6].

Терапия кожной формы острой реакции «трансплантат против хозяина». В настоящее время определена лишь терапия 1-й линии, принципы которой следующие [21]:

- решение о начале терапии острой РТПХ основывается на клинических признаках; при этом рекомендуется выполнение биопсии кожи до начала терапии;

- системное лечение следует начинать при острой РТПХ II степени или выше;

- 1-я линия терапии острой РТПХ: метилпреднизолон в начальной дозе 2 мг/кг/сут или преднизон в дозе 2,0–2,5 мг/кг;

- при острой РТПХ II степени с изолированными кожными проявлениями возможно применение более низких доз стероидов (1 мг/кг/сут);

- не рекомендуется снижать дозу преднизолона в течение первых 7 дней после начала терапии, показано постепенное снижение дозы стероидов в случае полного ответа до 10% от начальной дозы в течение примерно 4 нед;

- в случаях стероид-резистентной РТПХ длительное использование стероидов может вызвать серьезные осложнения, в связи с чем показано проведение терапии 2-й линии;

- изолированное применение топических стероидов является достаточным для лечения острой кожной РТПХ I степени, в случаях прогрессирования проявлений топические стероиды могут использоваться в дополнение к системному лечению;

- терапию 2-й линии при острой РТПХ рекомендуется начать, если возникает стероид-резистентность или стероид-зависимость.

В настоящее время не существует стандартной терапии 2-й линии острой РТПХ. Современная практика заключается в назначении в зависимости от возможностей и опыта трансплантационного центра одного из следующих препаратов: алемтузумаба, $\alpha 1$ -антитрипсина, базиликсимаба, клеточной терапии (например, мезенхимальных клеток и Tregs), даклизумаба, экстракорпорального фотофереза, трансплантации фекальной микробиоты, ингибиторов JAK (например, руксолитиниб), микофенолата мофетила, метотрексата, пентостатина, антитимоцитарного глобулина, сиролимуса или ведолизумаба.

Принципы терапии кожной формы хронической РТПХ [21]:

- решение о начале лечения хронической РТПХ основывается на клинических особенностях, степени

тяжести (умеренной или тяжелой), динамике прогрессирования в контексте других значимых факторов (риск рецидива, химеризм и минимальная остаточная болезнь);

- 1-я линия терапии недавно диагностированной хронической РТПХ – кортикостероиды (преднизолон в дозе 1 мг/кг);

- при тяжелой хронической РТПХ целесообразно добавление второго иммуносуппрессанта для снижения дозы стероидов;

- если пациент уже получает терапию кортикостероидами (например, после лечения острой РТПХ), дозу кортикостероида можно увеличить (если она составляет < 1 мг/кг), обычно применяется альтернативная стратегия, такая как введение ингибитора кальциневрина или экстракорпоральный фотоферез;

- если пациент уже получает полные дозы кортикостероида и циклоспорина на момент манифестации хронической РТПХ, стандартное лечение недоступно, тогда допустимо продолжение приема кортикостероида и циклоспорина с возможным последующим изменением иммуносупрессивной терапии;

- время, необходимое для предварительной оценки эффективности лечения хронической РТПХ 1-й линии, составляет не менее 1 мес;

- не существует стандартной схемы терапии 2-й линии при хронической РТПХ, наиболее распространенными препаратами, дополняющими терапию кортикостероидами, являются ингибиторы кальциневрина, экстракорпоральный фотоферез, ибрутиниб, ингибиторы JAK, микофенолата мофетил, ритуксимаб, сиролимус, пентостатин, ингибиторы протеасом и тирозинкиназ [21].

Поражения кожи при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, обусловленные медикаментозной токсичностью и лекарственной аллергией. Химиотерапевтические препараты, входящие в режимы кондиционирования перед ТГСК, могут вызывать различные поражения кожи, начиная от аллергических реакций и заканчивая инфекционными осложнениями, сопутствующими химиоиндуцированной иммуносупрессии и нейтропении. Непосредственно к токсическим поражениям кожи при ТГСК относятся те, что ассоциированы с химиотерапией [22]. Существует несколько предложений относительно патофизиологии токсических поражений кожи (например, трение кожи, травматизация, градиент температуры), однако основным механизмом развития признано токсическое повреждение клеток протока эккринных (потовых) желез и эпидермиса. Экскреция химиотерапевтических агентов через эккринные железы и повышение их концентрации в поте подробно изучено на примере тиотепы [23]. Характерные места локализации токсических пора-

жений, ассоциированных с химиотерапией, могут быть частично объяснены высокой плотностью эккриновых желез на ладонях, подошвах, в естественных складках кожи [22].

К химиотерапевтическим агентам, наиболее часто вызывающим токсические поражения, относят: цитарабин, метотрексат, бусульфан, кармустин, ломустин, цисплатин, карбоплатин, клофарабин, циклофосфамид, ифосфамид, этопозид, препараты гидроксимочевины, мелфалан, 6-меркаптопурин, иматиниб, тиотепу. Безусловно, это лишь часть дерматотоксичных химиотерапевтических средств, полный перечень которых значительно шире.

Клинические характеристики токсических поражений, ассоциированных с химиотерапией, следующие [22]:

- эритематозные пятна или отечность в области верхних и нижних конечностей, в естественных складках кожи, реже – в области локтевых и коленных суставов, ушных раковин; обычно появляются через 2 дня – 3 нед после введения химиотерапевтического агента;

- боли в области поражения кожи, жжение, парестезии, зуд и/или повышенная чувствительность;

- гиперпигментация кожи, петехии (при тромбоцитопении) и/или образование стерильных булл (превращающихся в эрозии) в местах выраженных высыпаний;

- десквамация эпидермиса и спонтанное разрешение без специальной терапии;

- возможны проявления в виде единичных папул, бляшек.

Терапевтические вмешательства при токсических поражениях, ассоциированных с химиотерапией, остаются неспецифическими и в первую очередь симптоматическими. К ним относятся компрессы с диметилсульфоксидом, обезболивающие, местные смягчающие средства (мази, кремы, эмульсии, например, на основе декспантенола), топические кортикостероиды, а также актуальные антимикробные препараты и мази для эрозий.

Токсические поражения, ассоциированные с химиотерапией, имеют неаллергическую и неинфекционную природу [22]. Однако нередко при токсических поражениях вторично в очаги повреждения привлекаются и провоспалительные агенты (клетки, цитокины), особенно когда происходит вторичное инфицирование. Кроме того, несмотря на неиммунную природу данного осложнения, повреждение тканей может играть немаловажную роль в запуске иммунных процессов после ТГСК.

Сыпь, обусловленная лекарственной аллергией, может возникнуть у пациента на любом этапе лечения. Наиболее частыми агентами, вызывающими кожные аллергические реакции, являются

антибактериальные препараты, однако это могут быть и лекарственные средства других групп. К лекарственным препаратам, наиболее часто вызывающим лекарственные экзантемы, относят: аллопуринол, амоксициллин, амфотерицин, ампициллин, пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламидные антибиотики, барбитураты, каптоприл, эналаприл, фенитоин, карбамазепин. Клинические проявления лекарственных экзантем могут варьировать от незначительной кореподобной сыпи до синдрома Стивенса–Джонсона [24].

Поражения кожи при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, связанные с инфекционными осложнениями. Наиболее часто инфекционные поражения кожи после ТГСК связаны с вирусными инфекциями. Лихорадка и сыпь нередко встречаются у пациентов с виремией *HHV6*. Из-за отсутствия эффективной профилактики осложнения, связанные с *HHV6*, возникают как на ранних, так и на поздних сроках после трансплантации. Опоясывающий лишай (*Varicella zoster*) чаще всего наблюдается через 6 мес после трансплантации и в основном после отмены профилактического приема ацикловира. Другие инфекционные состояния кожи включают грибковые инфекции (дерматофиты видов *Aspergillus* или *Mucor*) и бактериальные инфекции. Лечение инфекций в основном состоит из системного противовирусного, противогрибкового или антибактериального лечения [3, 25].

Злокачественные новообразования кожи после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. После ТГСК могут возникнуть осложнения в виде рака кожи (базально-клеточный и плоскоклеточный рак, меланома), а также поражения кожи при рецидиве основного онкологического заболевания. Чаще всего встречаются базально-клеточный и плоскоклеточный рак кожи, у которых прогноз лучше, чем при меланоме. В исследованиях продемонстрировано, что меланома как осложнение чаще встречается после аллогенной трансплантации костного мозга [3, 26].

Поражения кожи после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. После аутологичной ТГСК у пациентов могут наблюдаться различные кожные поражения, сходные с таковыми при аллогенной ТГСК, за исключением проявлений кожной РТПХ. В частности, часто наблюдается развитие токсического поражения, ассоциированного с химиотерапией. В исследовании I.S. Rosman и соавт. (2008), включавшем 38 пациентов, после этапа кондиционирования (комбинация этопозиды, тиотепы и циклофосфамида) с

последующей аутологичной ТГСК у 80% больных наблюдалась диффузная эритема с последующей десквамацией и гиперпигментацией. Естественные складки кожи часто являлись зоной первичной локализации, требующей терапевтического вмешательства. Терапия кожных поражений при этом включала исключительно местные увлажняющие средства [27].

У пациентов после аутологичной ТГСК могут наблюдаться также инфекционные поражения кожи. HHV6 представляет собой широко распространенный вирус, поражающий у иммунокомпрометированных пациентов центральную нервную систему, костный мозг и слюнные железы с сильным тропизмом к Т-лимфоцитам, гемопоэтическим клеткам-предшественникам CD34⁺ и микроглии. Показано, что среди пациентов, перенесших аутологичную ТГСК, в 35,2% отмечаются кожные проявления, характерные для реактивации в HHV6 [28].

Описаны также случаи ветряной оспы у пациентов после аутологичной ТГСК [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практически у каждого пациента после ТГСК развиваются осложнения, затрагивающие кожу и ее придатки. Эти поражения могут иметь токсическую, инфекционную, иммунную или даже злокачественную

природу. Кроме того, поражения кожи могут быть сочетанными, что крайне затрудняет диагностический поиск и выбор терапевтической тактики. При диагностике кожных поражений чаще всего наиболее информативной является именно клиническая картина, а лабораторно-инструментальные методы дополняют клинические данные. Кожные поражения при ТГСК не только значительно нарушают самочувствие и качество жизни реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, но и могут быть крайне опасными для их здоровья и жизни (как в случае тяжелой острой РТПХ или токсидермии), поэтому их диагностика и лечение являются одними из важных составляющих повседневной практики врачей трансплантационных центров.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Aliev T.Z. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Machneva E.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

Sidorova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>

Belysheva T.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>

Valiev T.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Kirgizov K.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Литература

1. Paun O., Phillips T., Fu P., Novoa R.A., Honda K.S., Lu K.Q., Lazarus H.M. Cutaneous complications in hematopoietic cell transplant recipients: impact of biopsy on patient management. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19 (8): 1204–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.05.006
2. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., Socie G., Wingard J.R., Lee S.J., et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11 (12): 945–56. doi: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004
3. Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N. (eds.). *The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. This Springer; 2019. 688 p.
4. Zeiser R., Penack O., Holler E., Idzko M. Danger signals activating innate immunity in graft-versus-host disease. *J Mol Med (Berl)* 2011; 89 (9): 833–45. DOI: 10.1007/s00109-011-0767-x
5. Sung A.D., Chao N.J. Acute graft-versus-host disease: are we close to bringing the bench to the bedside? *Best Pract Res Clin Haematol* 2013; 26 (3): 285–92. DOI: 10.1016/j.beha.2013.10.009
6. Pidala J., Sigdel T.K., Wang A., Hsieh S., Inamoto Y., Martin P.J., et al. A combined biomarker and clinical panel for chronic graft versus host disease diagnosis. *J Pathol Clin Res* 2017; 3 (1): 3–16. DOI: 10.1002/cjp.2.58.eCollection 2017Jan
7. Saliba R.M., de Lima M., Giralt S., Andersson B., Khouri I.F., Hosing C., et al. Hyperacute GVHD: risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood* 2007; 109 (7): 2751–8. DOI: 10.1182/blood-2006-07-034348
8. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Балашов Д.Н., Скворцова Ю.В. Федеральные клинические рекомендации по лечению хронической реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.; 2015. (Электронный ресурс). URL: [http://nodgo.org/sites/default/files/29\(Г\)хпртсхР.pdf](http://nodgo.org/sites/default/files/29(Г)хпртсхР.pdf).
9. Min C.-K. The pathophysiology of chronic graft-versus-host disease: the unveiling of an enigma. *Korean J Hematol* 2011; 46 (2): 80. DOI: 10.5045/kjh.2011.46.2.80
10. Shulman H.M., Kleiner D., Lee S.J., Morton T., Pavletic S.Z., Farmer E., et al. Histopathologic diagnosis of chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: II. Pathology Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12 (1): 31–47. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.10.023
11. Jaffee B.D., Claman H.N. Chronic graft-versus-host disease (GvHD) as a model for scleroderma. *Cellular Immunology* 1983; 77 (1): 1–12. DOI: 10.1016/0008-8749(83)90001-1

12. Murata T., Husain S.R., Mohri H., Puri R.K. Two different IL-13 receptor chains are expressed in normal human skin fibroblasts, and IL-4 and IL-13 mediate signal transduction through a common pathway. *Int Immunol* 1998; 10 (8): 1103–10. DOI: 10.1093/intimm/10.8.1103
13. Atamas S.P., White B. The role of chemokines in the pathogenesis of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15 (6): 772–7. DOI: 10.1097/00002281-200311000-00015
14. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001
15. Jang S., Kim I.S., Youn S.W. Chronic graft-versus-host disease mimicking psoriasis in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Dermatol* 2016; 28 (1): 90–3. DOI: 10.5021/ad.2016.28.1.90
16. Ceovic' R., Desnica L., Pulanic' D., Serventi Seiwert R., Ilic' I., Grce M., et al. High frequency of cutaneous manifestations including vitiligo and alopecia areata in a prospective cohort of patients with chronic graft-vs-host disease. *Croat Med J* 2016; 57 (3): 229–38. DOI: 10.3325/cmj.2016.57.229
17. Kim S.J., Choi J.M., Kim J.E., Cho B.K., Kim D.W., Park H.J. Clinicopathologic characteristics of cutaneous graft-versus-host disease: a retrospective study in Korean patients. *Int J Dermatol* 2010; 49 (12): 1386–92. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04552.x
18. Manalo I.F., Miller I.A., Davies L.S. More immune dysregulation: sarcoidosis and chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplant. *JAAD Case Rep* 2016; 2 (2): 138–40. DOI: 10.1016/j.jdc.2016.01.008
19. Paczesny S., Braun T.M., Levine J.E., Hogan J., Crawford J., Coffing B., et al. Elafin is a biomarker of graft versus host disease of the skin. *Sci Transl Med* 2010; 2 (13): 1–19. DOI: 10.1126/scitranslmed.3000406
20. Levine J.E., Braun T.M., Harris A.C., Holler E., Taylor A., Miller H., et al. A prognostic score for acute graft-versus-host disease based on biomarkers: a multicentre study. *Lancet Haematol* 2015; 2 (1): e21–9. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)00035-0
21. Penack O., Marchetti M., Ruutu T., Aljurf M., Bacigalupo A., Bonifazi F., et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol* 2020; 7 (2): e157–67. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X.
22. Bolognia J.L., Cooper D.L., Glusac E.J. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 (3): 524–9. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.05.018.
23. Horn T.D., Beveridge R.A., Egorin M.J., Abeloff M.D., Hood A.F. Observations and proposed mechanism of N,N9,N99-triethyl-enethiophosphoramidate (thiotepa)-induced hyperpigmentation. *Arch Dermatol* 1989; 125 (4): 524–7.
24. Mays S.R., Kunishige J.H., Truong E., Kontoyannis D.P., Hymes S.R. Approach to the morbilliform eruption in the hematopoietic transplant patient. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26 (3): 155–62. DOI: 10.1016/j.sder.2007.09.004
25. Betts B.C., Young J.A., Ustun C., Ustun C., Cao Q., Weisdorf D.J. Human herpesvirus 6 infection after hematopoietic cell transplantation: is routine surveillance necessary? *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17 (10): 1562–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.04.004
26. Dignan F.L., Clark A., Amrolia P., Cornish J., Jackson G., Mahendra P., et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol* 2012; 158 (1): 30–45. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09129.x
27. Rosman I.S., Lloyd B.M., Hayashi R.J., Bayliss S.J. Cutaneous effects of thiotepa in pediatric patients receiving high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 (4): 575–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.12.037
28. Balsat M., Pillet S., Tavernier E., Cacheux V., Escuret V., Moluçon-Chabrot C., et al. Human Herpesvirus 6 Infection after Autologous Stem Cell Transplantation: A Multicenter Prospective Study in Adult Patients. *J Infect* 2019; 79 (1): 36–42. DOI: 10.1016/j.jinf.2019.05.001
29. Miura T., Kikuchi N., Ohtsuka M., Yamamoto T. Varicella in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome developed after autologous peripheral stem cell transplantation. *Int J Dermatol* 2018; 57 (9): e71–e73. DOI: 10.1111/ijd.14091

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-193-199

Экулизумаб в терапии патологии системы комплемента при пароксизмальной ночной гемоглобинурии

Б.А. Бакиров¹, Д.А. Кудлай^{2,3}, В.Н. Павлов¹¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа²АО «ГЕНЕРИУМ», Москва³ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Основной функцией системы комплемента является гуморальная защита организма от действия чужеродных микроорганизмов. Она участвует в реализации иммунного ответа и является важным компонентом врожденного иммунитета, обеспечивающего быструю неспецифическую иммунологическую защиту организма. Врожденные или приобретенные недостатки системы комплемента, сопровождающиеся избыточной активацией или другими нарушениями ее активности, имеют широкий спектр клинических проявлений. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) является редким приобретенным клональным заболеванием крови, клинически проявляющимся анемией, тромбозами, болями в груди и животе, хронической болезнью почек и недостаточностью костного мозга. Комплемент-опосредованный гемолиз вследствие отсутствия связанных с мембраной белков ингибиторов мембранного комплемента CD55 и CD59 является центральным механизмом, лежащим в основе заболевания и летальности, связанной с ПНГ. Тяжесть клинических симптомов определяет лечение, которое включает аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и патогенетическую терапию посредством ингибирования системы комплемента. Гуманизированное моноклональное анти-C5-антитело экулизумаб стало первым ингибитором комплемента, показавшего эффективность при любой опосредованной им гемолитической анемии, и сегодня является стандартом терапии для пациентов с ПНГ. Активное развитие биотехнологических методов получения новых лекарственных препаратов в России позволило начать разработку и создать первый в мире биоаналогичный препарат экулизумаба.

Ключевые слова: система комплемента, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, комплемент-опосредованный гемолиз, тромбоз, антикомплемментарная терапия, экулизумаб

Бакиров Б.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (2): 193–199.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-193-199

Eculizumab in the treatment of complement system disorders including paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

B.A. Bakirov¹, D.A. Kudlay^{2,3}, V.N. Pavlov¹¹Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ufa²AO "GENERIUM", Moscow³NRC "Institute of Immunology" of the FMBA of Russia, Moscow

The main function of the complement system is to provide humoral defence against foreign pathogens. It contributes to immune response and is a crucial component of innate immunity that provides immediate non-specific immune defence. Inherited or acquired deficiencies of the complement system associated with excessive activation or other impairments of complement activity have varied clinical manifestations. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare acquired clonal blood disorder that clinically manifests with anemia, thrombosis, chest and abdominal pain, chronic kidney disease and bone marrow failure. The complement-mediated hemolysis due to the lack of membrane-bound complement-regulatory proteins CD55 and CD59 is a central underlying mechanism of the disease and mortality associated with PNH. The severity of clinical symptoms determines the type of treatment which may include allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and pathogenetic treatment through the inhibition of the complement system. Eculizumab, a humanized monoclonal anti-C5 antibody, has become the first complement inhibitor to show effectiveness in treating any of complement-mediated hemolytic anemias and now serves as a standard of treatment for patients with PNH. Brisk development of biotechnological methods for the production of new drugs in Russia has enabled the initiation of drug discovery efforts and the creation of the world's first biosimilar of Eculizumab.

Key words: the complement system, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, complement-mediated hemolysis, thrombosis, anticomplementary therapy, eculizumab

Bakirov B.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (2): 193–199.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-193-199

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 08.05.2020

Принята к печати 18.05.2020

Контактная информация:

Бакиров Булат Ахатович,
д-р мед. наук, доцент, заведующий
кафедрой госпитальной терапии №2
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.
Адрес: 450075, Уфа, ул. Блюхера, 3
E-mail: bakirovb@gmail.com

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 08.05.2020

Accepted 18.05.2020

Correspondence:

Bulat A. Bakirov, Dr. of Sci. (Med.),
Associate Professor, Head of Department
of Hospital Therapy №2 of Bashkir State
Medical University of the Ministry of
Healthcare of the Russian Federation.
Address: Russia, 450075, Ufa,
Blukhera st., 3
E-mail: bakirovb@gmail.com

Система комплемента является высококонсервативной частью врожденной иммунной системы [1]. Более 50 растворимых и мембраносвязанных белков участвуют в сложном каскаде активации/инактивации в качестве регуляторов или рецепторов [2]. Опсонизация, опосредованная фрагментами комплемента, а также рекрутирование и активация фагоцитов приводят к цитотоксической деструкции микробных патогенов. Комплемент является одним из мостиков, соединяющих системы врожденного и адаптивного иммунитета, усиливая реакцию антителообразования и поддерживая иммунологическую память. Также комплемент задействован в процессе элиминации апоптотических клеток, клеточного дебриса и иммунных комплексов [3]. Кроме того, комплемент связан с ранним эмбриональным развитием и восстановлением тканей [4]. Существует множество взаимодействий между коагуляцией, фибринолизом и системой комплемента, компоненты которых активируют друг друга [5, 6], многие болезни избыточной активации комплемента, такие как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) и синдром CHAPLE, имеют клинические проявления – тромботические осложнения [7]. Комплемент активируется 3 различными ферментативными путями: классическим, альтернативным и лектиновым [1, 2]. Каждый из них приводит к расщеплению центрального компонента C3, за ним следует образование C5-конвертазы, которая инициирует образование мембраноатакующего комплекса (терминальный комплекс комплемента (C5b-9n)). Он разрушает или повреждает клетки после фиксации на них. Провоспалительные анафилатоксины C3a и C5a, высвобождаемые при активации C3 и C5, действуют как мощные хемотаксические фрагменты, привлекая иммунные клетки к участку активации. Нейтрофилы и макрофаги распознают опсонин-производные C3 (C3b, iC3b) при помощи рецепторов комплемента 1 (CD35) и 3 (CD11b/CD18) и обеспечивают их эффективное удаление фагоцитами частиц с фиксированными на них C3b и iC3b. Избыточная активация комплемента является крайне опасной, ей противостоит множество растворимых и мембраносвязанных регуляторных белков, которые предотвращают комплемент-опосредованный лизис [8].

Довольно широкий спектр клинических проявлений связан либо с недостатками системы комплемента, либо с избыточно активированной и/или нерегулируемой системой комплемента [9–11]. Недостатки комплемента могут быть как первичными (наследственными), так и приобретенными [12, 13].

Тип наследования патологий системы комплемента обычно аутосомно-рецессивный (исключение:

дефицит пропердина X-связанный), и гетерозиготные носители обычно не имеют клинических проявлений [14]. Полные дефекты описаны практически для всех белков комплемента, за исключением сывороточной карбоксипептидазы N. Вторичный недостаток комплемента чаще всего является следствием потребления, вызванного воспалением, синтезом инактивирующих аутоантител (например, к C1q, C1-INH или фактору H), снижения синтеза и/или увеличения катаболизма или синдромов, связанных с потерей белка. Дефицит комплемента составляет приблизительно 5% от всех первичных иммунодефицитов, как показано в последних данных реестра Европейского общества иммунодефицитов (ESID), но может быть и значительно выше, как показали последние исследования [13, 15]. Дефицит белков комплемента значительно чаще встречается у людей с конкретными заболеваниями: до 30% пациентов с системной красной волчанкой и до 20% больных, страдающих диссеминированной менингококковой инфекцией, имеют ранее существовавший дефицит комплемента. Фенотипы дефицита комплемента варьируют от отсутствия клинических симптомов до тяжелых проявлений, отчасти угрожающих жизни инфекционными и аутоиммунными расстройствами [16].

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

ПНГ является редким приобретенным клональным заболеванием крови, клинически проявляемым гемолитической анемией, тромбозами, болями в груди и животе, хронической болезнью почек и той или иной степенью костномозговой недостаточности [17, 18]. Заболеваемость составляет около 1–1,5 случая на 1 млн человек во всем мире, в основном встречается у людей в возрасте от 30 до 59 лет [19]. Комплемент-опосредованный гемолиз является центральным механизмом, лежащим в основе заболевания и летальности, связанной с ПНГ [17]. Тромбоз, возникающий у 40% пациентов, является ведущей причиной смерти при данном заболевании [20] и часто вовлекает печеночные вены (синдром Бадда-Киари), кавернозные синусы, центральную нервную систему и брыжеечные вены [21, 22].

ПНГ является следствием соматических мутаций в X-сцепленном гене фосфатидилинозитол гликана класса A (ген *PIG-A*) одного или нескольких клонов гемопоэтических стволовых клеток. Ген *PIG-A* участвует в биосинтезе гликозилфосфатидилинозитольного якоря – структуры, необходимой для прикрепления к мембране клеток целого ряда молекул, включая ингибиторы мембраноатакующих комплексов CD55 и CD59 [23]. Отсутствие этих связанных с мембраной белков, в частности CD55 и CD59, нарушает регуляцию системы комплемента, что приводит к выраженному хроническому с пери-

одическими резкими приступами (пароксизмами) внутрисосудистому комплемент-опосредованному гемолизу. Ингибирование образования мембрано-атакующего комплекса с помощью анти-С5-анти-тела экулизумаба или недавно одобренного FDA равулизумаба [24] является единственным патогенетическим методом лечения ПНГ, эффективно купирующим внутрисосудистый, но не внутриклеточный гемолиз, опосредованный С3b, вследствие чего у 25% реципиентов экулизумаба сохраняется та или иная степень анемии [25].

Клиническая картина у пациентов с ПНГ может быть представлена анемией на фоне внутрисосудистого гемолиза, как правило, с высоким уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ), иногда приводящим к гемоглобинурии [26]. Большое число пациентов также страдают артериальными и венозными тромбозами, проявляющимися в нетипичных локализациях, а именно в мозговом бассейне и брюшной полости, но могут встречаться и в типичных местах. Печеночные и другие венозные тромбозы диагностируют более чем в 35% случаев описанных тромботических эпизодов. Тромбоэмболические осложнения являются основной и непосредственной причиной смерти у пациентов с ПНГ, насчитывающие 40–67% летальных исходов. Профилактическое назначение варфарина является недостаточным, и было показано, что тромботические эпизоды выявляются примерно в 10 случаях на 100 пациентов в год [27, 28]. Усталость является типичным симптомом, в большинстве случаев имеет место слабость гладкой мускулатуры с проявлениями в виде желудочно-кишечных спазмов, дисфагии, гипертонии и эректильной дисфункции [26, 29]. Боли в животе могут быть вызваны ишемией и тромбозами мезентериальных сосудов, часто выявляются осложнения в виде легочной гипертензии, а также возможно развитие почечной недостаточности [29, 30].

Предполагается различие в клинических проявлениях ПНГ у различных рас. Целью группы исследователей под руководством М. Sakurai было выяснить, отличаются ли клинические характеристики пациентов с данным заболеванием в Международном реестре ПНГ по этническому происхождению. В исследование были включены наивные пациенты, которые имели величину клона ПНГ $\geq 1\%$. Всего были включены 1793 пациента, которые разделены на 2 группы: азиатскую ($n = 246$) и неазиатскую ($n = 1547$). Азиатская когорта была поделена на азиатов в азиатской когорте ($n = 202$) и азиатов в неазиатской когорте ($n = 44$), в зависимости от региона проживания. Азиатская когорта имела значительно выше размер клона ПНГ в гранулоцитах, более высокий уровень ЛДГ и более низкий уровень гемоглобина. Однако частота клинических

проявлений, включая боли в животе и спине, легкое кровотечение, усталость и головную боль, в начале исследования была значительно ниже в азиатской когорте. Доля пациентов с эпизодами тромбоэмболии была значительно ниже в азиатской, чем в неазиатской когорте (3,6% против 8,9%, $p < 0,01$); однако не было никакой разницы между азиатами в Азии и азиатами в неазиатских странах (3,3% против 4,9%, $p = 0,61$). Данные результаты показывают, что генетические факторы могут иметь более важное значение в развитии тромбоэмболических осложнений, чем факторы образа жизни у пациентов с ПНГ [31].

Роль терапии ингибиторами комплемента

До появления эффективной терапии, направленной на блокирование системы комплемента, лечение ПНГ в основном состояло из гемотрансфузий и антикоагулянтной терапии. Некоторые молодые пациенты с тяжелым течением заболевания получали аллогенную трансплантацию костного мозга (ТКМ), которая могла приводить к полному излечению, но была сопряжена с высоким риском летальных исходов [32]. У пациентов с ПНГ, не получающих патогенетическую терапию, прогноз неблагоприятный, так как любой эпизод тромботического события увеличивает риск ранней смерти [26–28, 33].

Гуманизированное моноклональное анти-С5-анти-тело экулизумаб стало первым ингибитором комплемента, показавшим эффективность при любой опосредованной комплементом гемолитической анемии, и сегодня является стандартом терапии для пациентов с ПНГ. Препарат обычно дается в нагрузочной дозе 600 мг/нед в течение 4 нед, затем 900 мг на 5-й неделе и далее по 900 мг каждые 2 нед. Во II фазе исследования было показано существенное улучшение гемолитической анемии и снижение показаний к гемотрансфузиям [34]. Было установлено, что эффект сохраняется, и результаты были подтверждены большим рандомизированным контролируемым исследованием с последующим дополнительным исследованием [35, 36]. Последующие работы также продемонстрировали улучшение показателей качества жизни, а также резкое снижение риска развития тромботических осложнений, легочной гипертензии и почечной недостаточности. Документально подтверждено увеличение выживаемости, которое приблизилось к нормальной продолжительности жизни в сопоставимой по возрасту популяции [33]. Также у беременных женщин с ПНГ терапия экулизумабом была безопасной с существенным улучшением результатов при беременности с очень высоким риском [37]. У беременных, получавших экулизумаб, не были проведены исследования фармакокинетики. Различные публикации и клинические случаи описывают применение экулиз-

умаба у беременных с ПНГ и аГУС [38–41]. R. Kelly и соавт. сообщают о применении терапевтической дозы экулизумаба у 2 пациентов с ПНГ без выявления препарата в пуповинной крови и грудном молоке [42]. Кроме того, A. Servais и соавт. описали 5 случаев беременности у 3 пациенток с аГУС, получавших экулизумаб, и аналогично в пуповинной и неонатальной крови препарат не был обнаружен. Однако у 2 пациенток доза экулизумаба была увеличена до 1800 мг каждые 2 нед для ингибирования системы комплемента. У обеих пациенток были признаки частичного подавления комплемента в I триместре [43]. В отличие от ранее указанных исследований в группе из 61 беременной пациентки с ПНГ в 35% образцах пуповинной крови концентрации экулизумаба были обнаружены в диапазоне от 11,8 до 21,2 мкг/мл в отличие от образцов грудного молока, где препарат не был обнаружен. Кроме того, факт беременности был связан с более низкими и даже неадекватными уровнями экулизумаба. Из 61 обследованной пациентки половина нуждались в повышении дозы экулизумаба [44].

Терапия экулизумабом, как правило, хорошо переносится пациентами, за исключением возможного риска инфицирования менингококковой инфекцией. В проспективном исследовании, посвященном применению экулизумаба, а также в клинической практике пациенты прививаются против *Neisseria meningitidis*, а в некоторых странах проводится антибиотикопрофилактика (феноксиметилпенициллин). Несмотря на это, в очень редких случаях зафиксированы эпизоды менингококковой инфекции [45]. Имеются и другие сложности, связанные с терапией экулизумабом при ПНГ. Во-первых, индивидуальные колебания периода полувыведения *in vivo* могут вызывать у некоторых пациентов явления прорывного гемолиза за несколько дней до проведения очередной инфузии препарата. У пациентов с подобной проблемой этого можно избежать увеличением дозы экулизумаба до 1200 мг или выше. Во-вторых, для некоторых пациентов относительно частые инфузии (каждые 2 нед) могут снижать качество жизни. Эти 2 недостатка пытаются устранить разработкой ингибиторов C5 второго поколения [46]. В-третьих, гемолиз может не полностью устраняться экулизумабом, результатом чего является резидуальная гемолитическая анемия у большинства пациентов, при которой отмечается меньшая потребность в гемотрансфузиях. Данная проблема объясняется внесосудистым гемолизом путем фагоцитоза C3-опсонизированных эритроцитов, который является второстепенным путем гемолиза C5-ингибитора у пациентов с ПНГ, но вызван блокированием терминального пути комплемента [47, 48]. Имеются данные, что эта проблема может быть решена путем

ингибирования комплемента на уровне альтернативного пути. В-четвертых, экулизумаб неэффективен у пациентов с полиморфизмом p.Arg885His гена C5 [49].

Открытое нерандомизированное проспективное исследование показало эффективность ингибирования C5-компонента комплемента с помощью экулизумаба при холодовой агглютининовой болезни [50]. Однако, хотя внутрисосудистый гемолиз был значительно ниже и большинство пациентов стали трансфузионнонезависимыми, отмечено незначительное повышение уровня гемоглобина без значительного улучшения показателей качества жизни. Это можно объяснить преобладанием опосредованной C3b-опсонизации внесосудистого гемолиза, который не вовлечен в терминальный патологический путь комплемента [50, 51]. Очевидно, что C5-компонент не является оптимальной целью модуляции системы комплемента при холодовой агглютининовой болезни, хотя значительный эффект был выявлен у пациентов с выраженными проявлениями заболевания [52, 53] и показано применение в качестве профилактики обострения сердечно-сосудистой недостаточности при операциях на сердце [54].

ТКМ остается единственным способом лечения от ПНГ [55, 56], однако применение данного метода ограничено частотой летальных исходов, связанных с данным видом терапии. ТКМ является основным вариантом лечения пациентов с апластической анемией в сочетании с ПНГ, однако применяется даже у пациентов с классической формой ПНГ. Действительно, результаты у пациентов, перенесших аллогенную ТКМ по поводу классической формы ПНГ, показали высокую долгосрочную выживаемость до 80–90% [55]. ТКМ остается оптимальным вариантом терапии гемолитической ПНГ для пациентов, которые не имеют доступа к лечению экулизумабом, преимущественно в развивающихся странах. Действительно, для развивающихся стран цена на экулизумаб очень высока и серьезно ограничивает его применение [57]. Поскольку стоимость этого метода лечения может быть эквивалентна стоимости 3–4 мес терапии экулизумабом, ТКМ может быть не только клинически приемлемым, но даже экономически эффективным методом терапии. Кроме того, ТКМ может рассматриваться даже там, где экулизумаб полностью доступен, в случае отсутствия гематологического ответа на терапию. Однако отсутствие ответа на проводимую терапию встречается редко, и даже в случае незначительного гематологического эффекта терапия экулизумабом сохраняет очевидные клинические преимущества, что оказывает значительное влияние на долгосрочную выживаемость [58]. Таким

образом, ТКМ не рекомендуется для большинства пациентов с ПНГ с неудовлетворительным гематологическим ответом, и для этих состояний новые молекулы ингибиторов комплемента представляют собой альтернативу ТКМ.

Активное развитие биотехнологических методов получения новых лекарственных препаратов в России позволило начать разработку биоаналога экулизумаба [59]. Необходимость разработки биоаналогов орфанных препаратов абсолютно очевидна, поскольку стоимость оригинальных препаратов, как правило, разорительна для бюджета здравоохранения.

В России был разработан и в 2019 г. зарегистрирован препарат Элизария (АО «ГЕНЕРИУМ»), являющийся первым биоаналогом ингибитора C5-комплемента экулизумаба. Группой исследователей проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности биоаналогичного препарата с оригинальным. В исследование были включены 32 пациента с ПНГ, разделенные на 2 группы (16 получили терапию Элизарией и 16 – Солирисом). Наивные пациенты с уровнем ЛДГ выше верхней границы нормы в 1,5 раза получали лечение согласно стандартной схеме назначения экулизумаба – индукцию терапии по 600 мг/нед в течение 4 нед с последующим переходом на 900 мг каждые 2 нед. Пациенты, получавшие терапию оригинальным препаратом экулизумаба, продолжали получать его в стандартной дозе 900 мг каждые 2 нед. Длительность терапии составляла 26 нед. Оценка эффективности терапии проводилась на основании уровней ЛДГ и гемоглобина, явлений прорывного гемолиза и трансфузионной зависимости. Препарат Элизария показал сопоставимую с оригинальным препаратом эффективность, безопасность, иммуногенность, показатели фармакокинетики и фармакодинамики в лечении пациентов с ПНГ [60].

Дальнейшее клиническое применение российского экулизумаба в рутинной клинической практике продемонстрировало его эффективность также у больных аГУС в различных возрастных группах [61, 62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клиническая разработка экулизумаба для лечения ПНГ, а затем и других заболеваний была уникальным опытом с точки зрения как научного, так и финансового успеха. Этот растущий интерес в области терапии комплемент-опосредованных заболеваний способствовал появлению доклинических и клинических программ для разработки новых антикомплементарных агентов. Разработка и внедрение в клиническую практику первого биоаналога экулизумаба сделала лечение ПНГ более доступным в России, что позволило повысить обеспеченность пациентов препаратом и улучшить качество их жизни.

Область изучения патологии системы комплемента достаточно обширна, и точки приложения новых молекул еще не до конца изучены. Можно надеяться, что дальнейшие исследования в ближайшие годы позволят получить новые данные в изучении патогенеза нарушений системы комплемента и разработать новые эффективные и безопасные препараты с антикомплементарным механизмом действия.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Кудлай Д.А. является сотрудником АО «ГЕНЕРИУМ». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ORCID

Bakirov B.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3297-1608>

Kudlay D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Pavlov V.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2125-4897>

Литература

1. Merle N.S., Church S.E., Fremeaux-Bacchi V., Roumenina L.T. Complement system part I - molecular mechanisms of activation and regulation. *Front Immunol* 2015; 6: 262.
2. Ricklin D., Hajishengallis G., Yang K., Lambris J.D. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010; 11: 785–97.
3. Flierman R., Daha M.R. The clearance of apoptotic cells by complement. *Immunobiology* 2007; 212: 363–70.
4. Mastellos D.C., Deangelis R.A., Lambris J.D. Complement-triggered pathways orchestrate regenerative responses throughout phylogenesis. *Semin Immunol* 2013; 25: 29–38.
5. Foley J.H. Examining coagulation-complement crosstalk: complement activation and thrombosis. *Thromb Res* 2016; 141 (Suppl 2): S50–4.
6. Oikonomopoulou K., Ricklin D., Ward P.A., Lambris J.D. Interactions between coagulation and complement—their role in inflammation. *Semin Immunopathol* 2012; 34: 151–65.
7. Baines A.C., Brodsky R.A. Complementopathies. *Blood Rev* 2017; 31: 213–23.
8. Zipfel P.F., Skerka C. Complement regulators and inhibitory proteins. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 729–40.
9. Hajishengallis G., Reis E.S., Mastellos D.C., Ricklin D., Lambris J.D. Novel mechanisms and functions of complement. *Nat Immunol* 2017; 18: 1288–98.

10. Ricklin D., Barratt-Due A., Mollnes T.E. Complement in clinical medicine: clinical trials, case reports and therapy monitoring. *Mol Immunol* 2017; 89: 10–21.
11. Thurman J.M., Holers V.M. The central role of the alternative complement pathway in human disease. *J Immunol* 2006; 176: 1305–10.
12. Figueroa J.E., Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 359–95.
13. Grumach A.S., Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol* 2014; 61: 110–7.
14. Botto M., Kirschfink M., Macor P., Pickering M.C., Wurzner R., Tedesco F. Complement in human diseases: lessons from complement deficiencies. *Mol Immunol* 2009; 46: 2774–83.
15. Blazina S., Debeljak M., Kosnik M., Simcic S., Stopinsek S., Markelj G., et al. Functional complement analysis can predict genetic testing results and long-term outcome in patients with complement deficiencies. *Front Immunol* 2018; 9: 500.
16. De Cordoba S.R. Complement genetics and susceptibility to inflammatory disease. Lessons from genotype-phenotype correlations. *Immunobiology* 2016; 221: 709–14.
17. Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 124: 2804–11.
18. Hill A., DeZern A.E., Kinoshita T., Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17028.
19. Socie G., Schrezenmeier H., Muus P., Lisukov I., Roth A., Kulasekararaj A., et al. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. *Intern Med J* 2016; 46: 1044–53.
20. Pu J.J., Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. *Clin Transl Sci* 2011; 4: 219–24.
21. Weitz I.C. Thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37: 315–21.
22. Ziakas P.D., Poulou L.S., Rokas G.I., Bartzoudis D., Voulgarelis M. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. *J Thromb Hemost* 2007; 5: 642–5.
23. Kinoshita T. Congenital defects in the expression of the glycosylphosphatidylinositol-anchored complement regulatory proteins CD59 and decay-accelerating factor. *Semin Hematol* 2018; 55: 136–40.
24. McKeage K., Ravulizumab: first global approval. *Drugs* 2019; 79: 347–52.
25. Notaro R., Sica M. C3-mediated extravascular hemolysis in PNH on eculizumab: mechanism and clinical implications. *Semin Hematol* 2018; 55: 130–5.
26. Fukuzawa T., Sampeiz., Haraya K., Ruike Y., Shida-Kawazoe M., Shimizu Y., et al. Long lasting neutralization of C5 by SKY59, a novel recycling antibody, is a potential therapy for complement-mediated diseases. *Sci Rep* 2017; 7: 1080. DOI: 10.1038/s41598-017-01087-7
27. Hill A., Kelly R.J., Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013; 121: 4985–96; quiz 5105.
28. Hillmen P., Muus P., Duhrsen U., Risitano A.M., Schubert J., Luzzatto L., et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007; 110: 4123–8.
29. Hill A., Rother R.P., Wang X., Morris S.M.Jr, Quinn-Senger K., Kelly R., et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol* 2010; 149: 414–25.
30. Hillmen P., Elebute M., Kelly R., Urbano-Ispizua A., Hill A., Rother R.P., et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2010; 85: 553–9.
31. Sakurai M., Jang J.H., Chou W.C., Kim J.S., Wilson A., Nishimura J.I., et al. Comparative study on baseline clinical characteristics of Asian versus non-Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Int J Hematol* 2019; 110 (4): 411–8.
32. Saso R., Marsh J., Cevreska L., Gale R.P., Rowlings P.A., Passweg J.R., et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol* 1999; 104: 392–6.
33. Kelly R.J., Hill A., Arnold L.M., Brooksbank G.L., Richards S.J., Cullen M., et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 2011; 117: 6786–92.
34. Hillmen P., Hall C., Marsh J.C., Elebute M., Bombara M.P., Petro B.E., et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2004; 350: 552–9.
35. Hill A., Hillmen P., Richards S.J., Elebute D., Marsh J.C., Chan J., et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005; 106: 2559–65.
36. Hillmen P., Young N.S., Schubert J., Brodsky R.A., Socie G., Muus P., et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355: 1233–43.
37. Kelly R., Arnold L., Richards S., Hill A., Bomken C., Hanley J., et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol* 2010; 149 (3): 446–50.
38. Hill A., Windyga J., Robak T., Hellman A., Kulasekararaj A., Weston-Davies W., et al. Results of COBALT, a phase II clinical trial of coversin in PNH. *HemaSphere* 2018; 2: 109.
39. Gately R., San A., Kurtkoti J., Parnham A. Life-threatening pregnancy-associated atypical haemolytic uraemic syndrome and its response to eculizumab. *Nephrology (Carlton)* 2017; 22 (Suppl 1): 32–5.
40. Sharma R., Keyzner A., Liu J., Bradley T., Allen S.L. Successful pregnancy outcome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) following escalated eculizumab dosing to control breakthrough hemolysis. *Leuk Res Rep* 2015; 4 (1): 36–8.
41. Vekemans M.C., Lambert C., Ferrant A., Saussoy P., Havelange V., Debieve F., et al. Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on long-term eculizumab. *Blood Coagul Fibrinol* 2015; 26 (4): 464–6.
42. Kelly R., Arnold L., Richards S., Hill A., Bomken C., Hanley J., et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol* 2010; 149 (3): 446–50.
43. Servais A., Devillard N., Fremaux-Bacchi V., Hummel A., Salomon L., Contin-Bordes C., et al. Atypical haemolytic uraemic syndrome and pregnancy: outcome with ongoing eculizumab. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31 (12): 2122–30.
44. Kelly R.J., Hochsmann B., Szer J., Kulasekararaj A., de Guibert S., Roth A., et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2015; 373 (11): 1032–9.
45. Socie G., Caby-Tosi M.P., Marantz J.L., Cole A., Bedrosian C.L., Gasteyger C., et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. *Br J Haematol* 2019; 185: 297–310.
46. Kulasekararaj A.G., Hill A., Rottinghaus S.T., Langemeijer S., Wells R., Gonzalez-Fernandez F.A., et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 2019; 133: 540–9.
47. Risitano A.M., Notaro R., Marando L., Serio B., Ranaldi D., Seneca E., et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab.

- Blood 2009; 113: 4094–100. DOI: 10.1182/blood-2008-11-189944
48. Hill A., Rother R.P., Arnold L., Kelly R., Cullen M.J., Richards S.J., Hillmen P., et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica* 2010; 95: 567–73.
 49. CONSERVE: Coversin Long Term Safety and Efficacy Surveillance Study. EU Clinical Trials Register. Available online at: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016--004129-18>.
 50. Roth A., Bommer M., Hüttmann A., Herich-Terhürne D., Kuklik N., Rekowski J., et al. Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial. *Blood Adv* 2018; 2: 2543–9.
 51. Berentsen S. Cold agglutinins: fending off the attack. *Blood* 2019; 133: 885–6.
 52. Makishima K., Obara N., Ishitsuka K., Sukegawa S., Suma S., Kiyoki Y., et al. High efficacy of eculizumab treatment for fulminant hemolytic anemia in primary cold agglutinin disease. *Ann Hematol* 2019; 98 (4): 1031–2. DOI: 10.1007/s00277-018-3521-4.
 53. Röth A., Hüttmann A., Rother R.P., Dührsen U., Philipp T. Longterm efficacy of the complement inhibitor eculizumab in cold agglutinin disease. *Blood* 2009; 113: 3885–6.
 54. Lambris J., Reis E., Berger N., Lang M.H., Nilsson B., Smith R., et al. An update on the clinical development of compstatin (AMY-101). In: 11th International Conference on Complement Therapeutics. Chania; 2018: 142.
 55. Peffault de Latour R., Schrezenmeier H., Bacigalupo A., Blaise D., de Souza C.A., Vigouroux S., et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2012; 97: 1666–73. DOI: 10.3324/haematol.2012.062828
 56. Marotta S., Pagliuca S., Risitano A.M. Hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current evidence and recommendations. *Expert Rev Hematol* 2014; 7: 775–89. DOI: 10.1586/17474086.2014.967678
 57. Luzzatto L., Hyry H.I., Schieppati A., Costa E., Simoens S., Schaefer F., et al. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. *Lancet* 2018; 392: 791–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31069-9
 58. Loschi M., Porcher R., Barraco F., Terriou L., Mohty M., de Guibert S., et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol* 2016; 91: 366–70. DOI: 10.1002/ajh.24278
 59. Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О., Кудлай Д., Лукьянов С., Тихонова И. и др. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Фармакокинетика и фармакодинамика 2014; 1: 21–36.
 60. Kulagin A., Ptushkin V., Lukina E., Gapchenko E., Markova O., Zuev E., Kudlay D. Phase III clinical trial of Elizaria® and Soliris® in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of comparative analysis of efficacy, safety, and pharmacological data. *Blood* 2019; 134 (Suppl 1): 3748. DOI: 10.1182/blood-2019-125693
 61. Эмирова Х.М., Орлова О.М., Музуров А.Л., Генералова Г.А., Панкратенко Т.Е., Абасеева Т.Ю. и др. Опыт применения Элизарии® при атипичном гемолитико-уремическом синдроме. *Педиатрия* 2019; 98 (5): 225–9.
 62. Lavrishcheva I.V., Jakovenko A.A., Kudlay D.A. A case report of atypical hemolytic-uremic syndrome treatment with the first Russian eculizumab in adult patient. *Urology & Nephrology Open Access Journal* 2020; 8 (2): 37–40.

Правила оформления статей

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Все страницы пронумерованы.

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, 1,5 интервала.

2. На 1-й странице: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждений, в которых выполнена работа, их полный адрес с индексом.

В конце статьи: контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание авторов.

3. Объем статей: оригинальная – не более 12 стр.; описание наблюдений, заметки из практики – не более 5 стр.; обзор литературы – до 20 стр.

К статье должно быть приложено резюме на русском и английском языках: название статьи, фамилии и инициалами авторов, название учреждений, содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.). Объем резюме – до 1500 знаков с пробелами; количество ключевых слов – до 10.

4. Иллюстративный материал:

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;

- фотографии представляются в оригинале или электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);

- графики, схемы и рисунки – в формате EPS. Adobe Illustrator 7.0-10.0.

- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями на отдельном листе, фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи;

- все таблицы пронумерованы, иметь название; все сокращения расшифрованы в примечании к таблице;

- ссылки на таблицы, рисунки и др. иллюстративные материалы приводятся по тексту статьи в круглых скобках.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Аббревиатуры в тексте полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необ-

щепринятых сокращений не допускается. Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. Список цитируемой литературы:

- список ссылок в порядке цитирования; все источники пронумерованы, их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи;

- для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 6, указывают первые 6, далее «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте);

- при ссылке на статьи из журналов указывают название статьи; журнала, год, том, номер выпуска, страницы;

- при ссылке на монографии указывают полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

- при ссылке на авторефераты диссертаций – полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания;

- при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника;

- все ссылки на литературные источники печатают арабскими цифрами в квадратных скобках: например [5];

- количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20-25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Электронная почта: journal@fnkc.ru