

## Эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с различными по интенсивности режимами кондиционирования у детей и подростков с миелодиспластическим синдромом

А.А. Осипова<sup>1</sup>, Е.В. Семенова<sup>1</sup>, Е.В. Морозова<sup>1</sup>, Т.А. Быкова<sup>1</sup>, В.Н. Овечкина<sup>1</sup>,  
А.С. Боровкова<sup>1</sup>, П.В. Кожокар<sup>1</sup>, О.В. Паина<sup>1</sup>, С.В. Разумова<sup>1</sup>, Е.В. Бабенко<sup>1</sup>, А.Л. Алянский<sup>1</sup>,  
Т.Л. Гиндина<sup>1</sup>, И.М. Бархатов<sup>1</sup>, Б.И. Смирнов<sup>2</sup>, Л.С. Зубаровская<sup>1</sup>, Б.В. Афанасьев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)» Министерства образования и науки РФ; Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 5

Контактные данные: Анна Алексеевна Осипова md.annarats@gmail.com

В статье представлены результаты сравнения эффективности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с различными по интенсивности режимами кондиционирования у детей и подростков с миелодиспластическим синдромом (МДС). В исследование включены 59 пациентов в возрасте от 1 до 18 лет с МДС, получивших аллогенную ТГСК (алло-ТГСК) с 1996 по 2016 г. (30 пациентов с миелоаблативным режимом кондиционирования и 29 – с режимом со сниженной интенсивностью доз (РИК)). Анализ общей и бессобытийной выживаемости в обеих группах показал сопоставимую эффективность. Авторы обсуждают возможность использования РИК как альтернативного варианта кондиционирования при алло-ТГСК у детей и подростков с МДС.

**Ключевые слова:** аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, миелодиспластический синдром, дети, подростки

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-70-77

### Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome

A.A. Osipova<sup>1</sup>, E.V. Semenova<sup>1</sup>, E.V. Morozova<sup>1</sup>, T.A. Bykova<sup>1</sup>, V.N. Ovechkina<sup>1</sup>, A.S. Borovkova<sup>1</sup>,  
P.V. Kozhokar<sup>1</sup>, O.V. Paina<sup>1</sup>, S.V. Razumova<sup>1</sup>, E.V. Babenko<sup>1</sup>, A.L. Alyanskiy<sup>1</sup>, T.L. Gindina<sup>1</sup>,  
I.M. Barkhatov<sup>1</sup>, B.I. Smirnov<sup>2</sup>, L.S. Zubarovskaya<sup>1</sup>, B.V. Afanasiev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia;  
<sup>2</sup>Saint Petersburg State Electrotechnical University "LETI" named after V.I. Uljanov (Lenin) of the Ministry of education and partnership education and science of the Russian Federation; 5 Professor Popov St., Saint Petersburg, 197376, Russia

Treatment results of hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) with myeloablative (MAC) and reduced intensity (RIC) conditioning regimen in children and adolescents with myelodysplastic syndrome (MDS). Fifty seven patients aged 1 to 18 years who received allo-HSCT from 1996 to 2016 (30 patients with MAC and 29 patients with RIC) are included in the study. Analysis of overall and event-free survival in both groups showed comparable efficacy. The use of RIC as alternative conditioning regimen in children and adolescents with MDS.

**Key words:** allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, children, adolescents, myelodysplastic syndrome

#### Введение

Миелодиспластический синдром/миелопролиферативные заболевания (МДС/МПЗ) – гетерогенная группа клональных заболеваний, связанных с пора-

жением гемопоэтической стволовой клетки (ГСК), в основе которых лежат соматические мутации различных генов и/или эпигенетической регуляции, индуцированной нарушением микроокружения. У детей

МДС/МПЗ встречается в 2–5 % всех злокачественных заболеваний крови [1]. Ежегодная заболеваемость – 1,8 на 1 млн детей в возрасте от 0 до 14 лет.

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 г. к МДС/МПЗ детского возраста относятся миелоидные пролиферативные состояния, связанные с синдромом Дауна, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ) и МДС, включающий рефрактерную цитопению (РЦ), МДС с избытком бластов, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), развившийся из предшествующей миелодисплазии [2]. Последние варианты наиболее часто рассматриваются как первичный МДС, развившийся у ранее здоровых детей.

Отличительной особенностью является то, что у 30 % имеется конституциональная предрасположенность к МДС, например, у детей с синдромом Дауна, врожденной нейтропенией (синдром Костманна), синдромом Нунана, анемией Фанкони, нейрофиброматозом I типа, синдромом Швахмана–Даймонда, мутацией *GATA2* и др. Эти состояния предполагают вторичный характер МДС, наряду с вторичным МДС, развившимся после проведения курсов химио- (ХТ) и лучевой терапии предшествующих МДС злокачественных заболеваний.

МДС у детей имеет разнообразие клинических проявлений, что определяет выбор симптоматической и характер интенсивной терапии. Прогностические шкалы МДС для взрослых (IPSS, IPSS-R, WPSS, WPSS-R) при МДС у детей не имеют явного прогностического значения [3], ввиду особенностей патофизиологии, связанной с различиями в частоте мутации генов, участвующих в патогенезе. Среди них редкая встречаемость, по сравнению со взрослыми пациентами, мутаций, связанных с РНК-сплайсингом (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*), TET2-мутации [4, 5]. Все дети с МДС/МПЗ, за исключением пациентов с синдромом Дауна, имеют крайне неблагоприятный прогноз. МДС у детей является безусловным показанием к выполнению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) могут быть совместимые по генам HLA-системы родственные доноры, неродственные доноры с допустимой степенью несовместимости по генам HLA-системы, в случае их отсутствия рассматривается вариант получения трансплантата от родственного гаплоидентичного донора [6].

Результаты алло-ТГСК у детей зависят от варианта МДС, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) достигает 63 % при рефрактерной анемии с избытком бластов, 32 % – при ОМЛ, развившемся из предшествующего МДС [7]. Основными причинами, определяющими летальность, связанную с трансплантацией, являются токсические и инфекционные осложнения, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), в отдален-

ном периоде – рецидивы. При проведении алло-ТГСК у детей с МДС/МПЗ традиционно используются миелоаблативные режимы кондиционирования (МАК), 5-летняя ОВ и бессобытийная (БСВ) выживаемость составляют 55 % и 49 % соответственно [8, 9]. Совершенствование технологии проведения алло-ТГСК направлено на снижение цитостатической нагрузки, при этом степень выраженности иммуноадаптивного эффекта после приживления аллогенного трансплантата может являться решающим фактором в эрадикации злокачественного клона клеток. Применение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз (редуцированная интенсивность кондиционирования – РИК) имеет особую привлекательность у детей ввиду уменьшения риска как ранних, так и отдаленных осложнений, в том числе риска развития вторичных злокачественных новообразований. В 2007 г. появилось сообщение В. Strahm и F. Locatelli об успешном применении РИК у детей с РЦ [10].

**Цель нашего исследования** – сравнить эффективность МАК и РИК, факторов, связанных с пациентом и донором, влияющих на ОВ детей с МДС после алло-ТГСК.

#### Материалы и методы

В ретроспективное исследование вошли 59 пациентов, из них 20 (33 %) девочек и 39 (67 %) мальчиков с МДС/МПЗ. Медиана возраста пациентов составила 7 лет (интервал – 1–18 лет). Всем пациентам с 1992 по 2016 г. в клинике НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой было выполнено 72 алло-ТГСК (13 пациентам трансплантация выполнена повторно). Распределение пациентов по диагнозам согласно классификация ВОЗ 2016 г. было следующим: МДС с избытком бластов – 15 (25 %) пациентов, ОМЛ, связанный с миелодисплазией, – 21 (35 %), ЮММЛ – 10 (18 %), РЦ – 13 (22 %) детей. Первичный МДС был у 47 (80 %) пациентов. Из них конституциональную предрасположенность к МДС имели 6 (13 %) пациентов: нейрофиброматоз I типа ( $n = 1$ ), синдром Костманна ( $n = 2$ ), семейную форму моносомии 7-й хромосомы ( $n = 2$ ), анемию Швахмана–Даймонда ( $n = 1$ ). Вторичный МДС, обусловленный терапией предшествующих заболеваний (нейробластома ( $n = 1$ ), нефробластома ( $n = 1$ ), апластическая анемия ( $n = 8$ ), лимфома ( $n = 1$ ), острый лимфобластный лейкоз ( $n = 1$ )), был у 12 (20 %) больных.

У всех пациентов было выполнено цитогенетическое исследование, при этом нормальный кариотип установлен у 20 (34 %) пациентов, моносомия 7-й хромосомы – у 18 (15 %), комплексные поломки – у 9 (15 %), другие цитогенетические аномалии ( $del\ 13q$ ,  $del\ 5q$ ,  $t(6;9)(p23;q34)$ ,  $t(8;21)$ ,  $t(1;7)$ , трисомия 8-й хромосомы) – у 12 (20 %) больных. У 15 пациентов выполнялось молекулярно-генетическое ис-

следование, из них у 5 детей выявлены соматические мутации: *NRAS* ( $n = 2$ ), *PTPN11* ( $n = 2$ ), *CBL* ( $n = 1$ ).

Терапия до алло-ТГСК проведена 48 (81 %) пациентам: высокодозная ХТ (протоколы лечения ОМЛ) – 23 (39 %), терапия низкими дозами цитостатических препаратов, дифференцировочная терапия, гипометилирующие препараты – 25 (42 %), не получали лечения 11 (19 %) детей. В зависимости от состояния костного мозга (КМ) до алло-ТГСК гипоклеточный КМ был выявлен у 20 (34 %) больных, нормоклеточный – у 33 (56 %), гиперклеточный КМ – у 6 (10 %). Количество бластов менее 5 % зафиксировано у 33 (56 %) пациентов, 5–19 % бластов – у 20 (34 %); более 20 % бластов – у 6 (10 %) больных. Продолжительность наблюдения от момента постановки диагноза до проведения первой алло-ТГСК составила от 30 до 4183 дней (медиана – 451 день). В зависимости от источника ГСК из 72 алло-ТГСК родственной, совместимый по генам HLA-системы, донор использован при 10 (14 %) алло-ТГСК, неродственный, совместимый по генам HLA-системы, донор при 48 (67 %) алло-ТГСК; 14 (19 %) алло-ТГСК было выполнено от гаплоидентичного донора. Повторные алло-ТГСК ( $n = 13$ ) были исключены из анализа.

В качестве источника ГСК использовали КМ у 43 (73 %) пациентов, периферические стволовые клетки крови (ПСКК) – у 13 (22 %), КМ в комбинации с ПСКК – у 3 (5 %) больных. Содержание CD34<sup>+</sup> в трансплантате составило 3–10,5 × 10<sup>6</sup>/кг веса пациента (медиана – 5 × 10<sup>6</sup>/кг веса пациента).

МАК использовали у 30 (51 %) пациентов: бусульфансодержащие режимы (бусульфан 14–16 мг/кг + циклофосфан 120 мг/кг; бусульфан 12 мг/кг + циклофосфан 2 г/м<sup>2</sup> + цитозар 4 г/м<sup>2</sup> + ломустин 120 мг/м<sup>2</sup>) – 24 пациента; треоосульфансодержащие режимы (треосульфан 42 г/м<sup>2</sup> + циклофосфан 120 мг/кг) – 6 больных. РИК применяли у 29 (49 %) пациентов: флударабин 150–180 мг/м<sup>2</sup> + бусульфан 8 мг/кг – 12 пациентов; флударабин 150–180 мг/м<sup>2</sup> + мелфалан 140 мг/м<sup>2</sup> – 12 больных; флударабин 150 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфан 40 мг/кг – 3 пациента; другие варианты – 2. Профилактика острой РТПХ проводилась циклоспоринсодержащими схемами (CsA) у 35 (59 %) пациентов, такролимусосодержащими схемами (Tx) у 19 (32 %). Другие варианты профилактики острой РТПХ использовались у 5 (8,5 %) пациентов.

Серопротекция с антитимоцитарным глобулином (АТГ) в составе режима кондиционирования применена у 40 (68 %) пациентов, без использования АТГ алло-ТГСК выполнена у 19 (32 %) больных. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Статистический анализ выполнен в программах SPSS Statistics v.17. Выживаемость рассчитана по ме-

тоду Каплана–Майера. Сравнение выживаемости проводилось при помощи log-rank теста, сравнительный анализ разности долей – точного теста Фишера. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . ОВ оценивалась от момента проведения алло-ТГСК до даты последнего контакта/даты смерти. БСВ – от даты выполнения алло-ТГСК до даты рецидива/даты смерти.

### Результаты

ОВ пациентов с МДС/МПЗ у детей и подростков в общей группе ( $n = 59$ ) была 44 % (рис. 1). Приживление ГСК достигнуто на 11–43-й день после алло-ТГСК (медиана – 21 день) у 46 (78 %) пациентов, из них у 22 (75 %) больных после РИК, у 24 (80 %) –

Таблица 1. Характеристика пациентов и алло-ТГСК (начало)

Параметры сравнения		Число больных, <i>n</i>	%
<b>Число пациентов</b>		59	100
<b>Пол</b>	Мужчины	39	66
	Женщины	20	34
<b>Возраст по классификации ВОЗ</b>	Дети до 10	36	61
	Подростки старше 10	23	39
<b>Диагноз</b>	РЦ	13	22
	МДС с избытком бластов	15	25
	ОМЛ, связанный с миелодисплазией	21	35
	ЮММЛ	11	18
<b>Кариотип</b>	Нормальный	20	34
	-7	18	31
	Комплексные поломки	9	15
	Другие цитогенетические аномалии	12	20
<b>Терапия до трансплантации КМ (ТКМ)</b>	Высокодозная ХТ	23	39
	Дифференцировочная терапия и/или гипометилирование ± низкие дозы ХТ	25	42
	Без терапии	11	19
<b>Клеточность КМ на момент ТКМ</b>	Гипоклеточный	20	34
	Нормоклеточный	33	56
	Гиперклеточный	6	10
<b>Количество бластов на момент ТКМ</b>	< 5 %	33	56
	5–19 %	20	34
	> 20 %	6	10

Таблица 1. Характеристика пациентов и алло-ТГСК (окончание)

Параметры сравнения		Число больных, n	%
Тип донора	Родственный	9	15
	Неродственный	44	75
	Гаплоидентичный	6	10
Возраст донора	До 30 лет	27	46
	Старше 30 лет	32	54
Пол донора	Мужчина	31	53
	Женщина	28	47
Источник трансплантата	КМ	43	73
	ПСКК	13	22
	Комбинация	3	5
Клеточность трансплантата	CD34 <sup>+</sup> /кг > 5,0 × 10 <sup>6</sup>	32	54
	CD 34 <sup>+</sup> /кг < 5,0 × 10 <sup>6</sup>	27	46
Режим кондиционирования	МАК	30	51
	РИК	29	49
Профилактика острой РТПХ	CsA-содержащая	35	59
	Tx-содержащие	18	31
	Другие	6	10
Серопротекция	АТГ в режиме кондиционирования применялся	39	66
	Не применялась	20	34

после МАК ( $p = 0,761$ ). Пятилетняя ОВ пациентов, достигших приживления, составила 57 % (рис. 2). В зависимости от режима кондиционирования у пациентов с РИК ОВ была равна 55 %, у пациентов с МАК – 61 % ( $p = 0,495$ ), БСВ составила 55 % и 50 % соответственно ( $\log\text{-rank} = 0,499$ ) (рис. 3). Частота развития рецидива в группе РИК была 18 % ( $n = 4$ ), в группе МАК – 21 % ( $n = 5$ ) ( $p = 0,987$ ).

Частота развития инфекционных осложнений в раннем периоде после алло-ТГСК у пациентов после МАК и РИК не выявила значимых различий, однако частота ранних токсических осложнений, таких как токсический гепатит, лейкоэнцефалопатия, мукозит III–IV степени выраженности, была достоверно выше при проведении алло-ТГСК с МАК (табл. 2). В группе РИК и МАК причины смерти не имели отличительных свойств и были представлены инфекционными осложнениями ( $p = 0,350$ ), РТПХ ( $p = 0,474$ ), прогрессивной заболеванием ( $p = 0,070$ ).

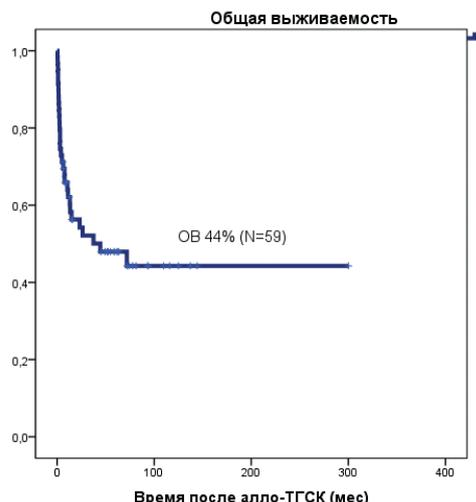


Рис. 1. ОВ детей и подростков с МДС/МПЗ после алло-ТГСК

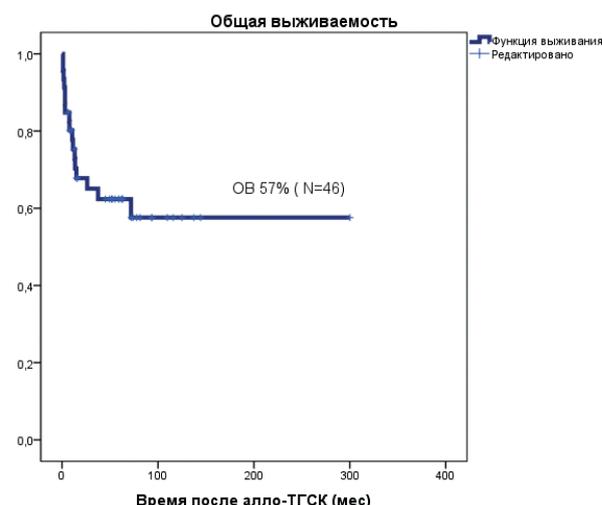


Рис. 2. ОВ детей и подростков с МДС, у которых достигнуто приживание донорских ГСК после алло-ТГСК

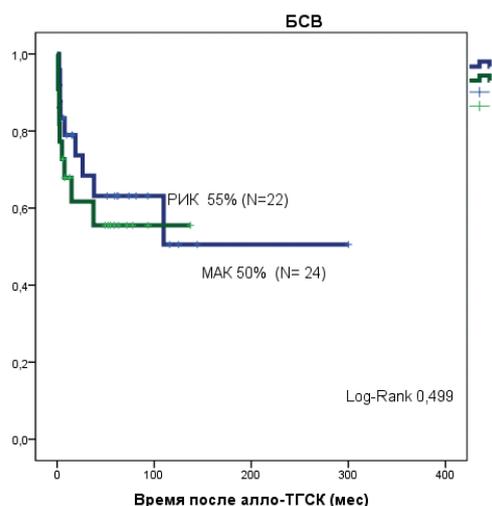


Рис. 3. БСВ детей и подростков с МДС/МПЗ после алло-ТГСК в зависимости от интенсивности режима кондиционирования

**Таблица 2.** Осложнения алло-ТГСК в зависимости от режима кондиционирования

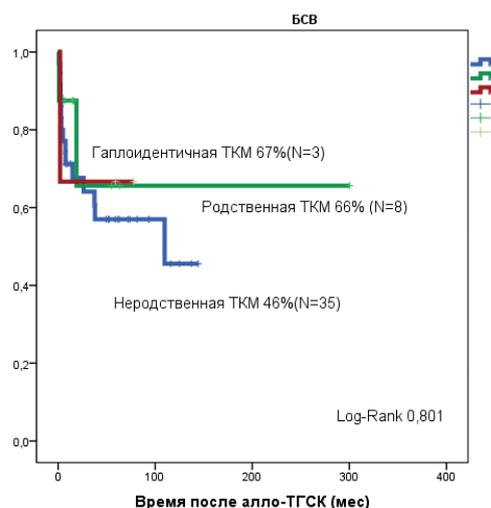
Осложнения	РИК, n = 22	МАК, n = 24	p
Острая РТПХ	11 (50 %)	16 (67 %)	0,370
<b>Инфекционные осложнения</b>			
Инвазивный микоз	3 (14 %)	6 (25 %)	0,464
Вирусные инфекции	6 (27 %)	5 (21 %)	0,734
Бактериальные инфекции	12 (54,5 %)	10 (42 %)	0,565
<b>Токсические осложнения</b>			
Токсический гепатит	3 (14 %)	11 (46 %)	0,026
Нейротоксичность	3 (14 %)	10 (42 %)	0,050
Мукозит III–IV степени	1 (4,5 %)	10 (42 %)	0,005

Анализ факторов, определяющих ОВ и БСВ пациентов, достигших приживления ГСК донора, представлен в табл. 3. При этом не выявлено влияния пола и возраста пациента: ОВ девочек – 55 %, ОВ мальчиков – 62 % ( $p = 0,981$ ); ОВ детей в возрасте 1–9 лет составила 63 %, подростков от 10 до 18 лет – 49 % ( $p = 0,182$ ). Диагноз также не оказал значимого влияния на ОВ пациентов, которая составила при РЦ – 71 %, при МДС с избытком бластов – 51 %, при ОМЛ, связанном с миелодисплазией, – 47 %, при ЮММЛ – 75 % ( $p = 0,558$ ). Также и с БСВ: РЦ – 70 %; МДС с избытком бластов – 50 %; ОМЛ, связанный с миелодисплазией, – 39 %; ЮММЛ – 55 % ( $p = 0,714$ ). Не было получено влияния кариотипа: у пациентов с нормальным кариотипом ОВ составила 55 %, БСВ – 39 %; при наличии моносомии 7-й хромосомы ОВ составила 33 %, БСВ – 32 %; при комплексных поломках ОВ и БСВ – 83 % и 83 % соответственно, другие цитогенетические поломки (del 13q, del 5q, t(6;9) (p23;q34), t(8;21), t(1;7), трисомия 8): ОВ – 61 % ( $p = 0,716$ ), БСВ – 58 % ( $p = 0,648$ ). ОВ и БСВ не имели достоверных различий в зависимости от количества бластов в КМ на момент алло-ТГСК: менее 5 % – 65 % и 50 %; 5–19 % бластов – 49 % и 47 %, более 20 % бластов – 33 % и 23 % соответственно ( $p = 0,142$ ).

В зависимости от клеточности КМ на момент алло-ТГСК: 5-летняя ОВ и БСВ при нормоклеточном КМ ( $n = 23$ ) составили 70 % и 56 % соответственно; при гипоклеточном/гиперклеточном КМ ( $n = 23$ ) – 46 % и 39 % соответственно ( $p = 0,045$ ;  $p = 0,042$ ). В зависимости от проводимой до алло-ТГСК терапии пациенты были разделены на 2 группы: получавшие терапию ( $n = 37$ ) и группа без лечения ( $n = 9$ ), 5-летняя ОВ и БСВ составили 54 % и 35 % и 80 % и 80 % соответственно в группах ( $p = 0,047$ ;  $p = 0,040$ ).

Мы оценили влияние на ОВ и БРВ длительности интервала между постановкой диагноза и выполнением алло-ТГСК. Медиана наблюдения до алло-ТГСК составила 451 день. Пятилетняя ОВ при наблюдении до 451-го дня составила 65 %, после 451-го дня – 40 % ( $p = 0,049$ ), БСВ – 65 % и 35 % соответственно ( $p = 0,048$ ).

Тип донора не оказал влияния на выживаемость пациентов. При алло-ТГСК от неродственного донора ОВ составила 57 %, БСВ – 50 %; родственного донора – 44 % и 42 %; гаплоидентичного донора – 67 % и 67 % ( $p = 0,766$  и  $p = 0,801$  соответственно) (рис. 4). По нашим данным, на ОВ и БСВ достоверно влиял источник трансплантата. Так, при использовании КМ ОВ и БСВ были 73 % и 53 % соответственно, при ПСКК – 46 % и 46 % соответственно ( $p = 0,026$ ;  $p = 0,012$ ). Пол донора не оказал влияния на ОВ и БСВ ( $p = 0,301$  и  $p = 0,918$ ). Возрастная группа донора (до 30 лет) оказала влияние как на ОВ, так и на БСВ ( $p = 0,047$  и  $p = 0,035$ ). При определении влияния клеточности трансплантата на ОВ и БСВ всех пациентов разделили на 2 группы по медиане содержания  $CD34^+$ /кг: при содержании  $CD34^+$ /кг  $< 5,0 \times 10^6$  ( $n = 17$ ) ОВ составила 42 %, при  $CD34^+$ /кг  $> 5,0 \times 10^6$  ОВ была равна 65 %,  $n = 29$  ( $p = 0,147$ ).



**Рис. 4.** БСВ детей и подростков с МДС/МПЗ после алло-ТГСК в зависимости от типа донора

Данные о влиянии различных факторов на ОВ и БСВ представлены в табл. 3.

### Обсуждение

В ряде клинических исследований, проведенных в последние годы в Европе и Америке, были получены убедительные данные, что алло-ТГСК должна стать обязательным этапом терапии МДС/МПЗ [11]. Исторически сложилось, что у детей с МДС/МПЗ

Таблица 3. Влияние различных факторов на ОВ и БСВ детей и подростков с МДС/МПЗ после алло-ТГСК (начало)

Параметры сравнения		Число боль- ных, n	ОВ	Log-rank, p	БСВ	Log-rank, p
<b>Число пациентов</b>		46	57 %		49 %	
<b>Пол</b>	Мужчины	16	62 %	0,981	55 %	0,780
	Женщины	30	55 %		45 %	
<b>Возраст по классификации ВОЗ</b>	Дети до 10 лет	28	63 %	0,182	52 %	0,286
	Подростки старше 10 лет	18	49 %		47 %	
<b>Диагноз</b>	РЦ	12	71 %	0,558	70 %	0,714
	МДС с избытком бластов	13	51 %		50 %	
	ОМЛ, связанный с миелодиспла- зией	15	47 %		39 %	
	ЮММЛ	6	75 %		55 %	
<b>Кариотип</b>	Нормальный	16	55 %	0,716	39 %	0,648
	-7	12	33 %		32 %	
	Комплексные поломки	6	83 %		83 %	
	Другие цитогенетические ано- малии	12	61 %		58 %	
<b>Терапия до ТКМ</b>	Терапия проводилась	37	54 %	0,047	35 %	0,040
	Без терапии	9	80 %		80 %	
<b>Клеточность КМ на момент ТКМ</b>	Нормоклеточный	23	70 %	0,045	56 %	0,042
	Гипоклеточный/гиперклеточный	23	46 %		39 %	
<b>Количество бластов на момент ТКМ</b>	< 5 %	28	65 %	0,142	50 %	0,596
	5–19 %	15	49 %		47 %	
	> 20 %	3	33 %		23 %	
<b>Интервал от постановки диагноза до алло-ТГСК</b>	До 451-го дня	30	65 %	0,049	65 %	0,048
	После 451-го дня	16	40 %		35 %	
<b>Тип донора</b>	Родственный	8	44 %	0,766	42 %	0,801
	Неродственный	35	57 %		50 %	
	Гаплоидентичный	3	67 %		67 %	
<b>Возраст донора</b>	До 30 лет	24	62 %	0,047	60 %	0,035
	Старше 30 лет	22	50 %		34 %	
<b>Пол донора</b>	Мужчина	26	52 %	0,801	50 %	0,918
	Женщина	20	63 %		45 %	
<b>Источник трансплантата</b>	КМ	33	73 %	0,026	53 %	0,012
	ПСКК	11	46 %		46 %	
	Комбинация	2	0 %		0 %	
<b>Клеточность трансплан- тата</b>	CD34 <sup>+</sup> /кг > 5,0 × 10 <sup>6</sup>	29	65 %	0,147	55 %	0,178
	CD34 <sup>+</sup> /кг < 5,0 × 10 <sup>6</sup>	17	42 %		41 %	

Таблица 3. Влияние различных факторов на ОВ и БСВ детей и подростков с МДС/МПЗ после алло-ТГСК (окончание)

Параметры сравнения		Число больных, n	ОВ	Log-rank, p	БСВ	Log-rank, p
Режим кондиционирования	МАК	24	61 %	0,495	50 %	0,499
	РИК	22	55 %		55 %	
Профилактика острой РТПХ	CsA-содержащая	28	62 %	0,134	54 %	0,160
	Тх-содержащие режимы	15	46 %		45 %	
	Другие	2	0 %		0 %	

перед алло-ТГСК использовались МАК. С учетом современных тенденций по снижению интенсивности терапии у детей и подростков с различными злокачественными заболеваниями крови с целью предупреждения ранних осложнений и, что более значимо для детского возраста, отдаленных последствий в ряде исследований были предприняты попытки проведения алло-ТГСК с РИК [12]. В работе В. Strahm, совместно с F. Locatelli РИК алло-ТГСК были выполнены у 19 пациентов в возрасте от 1 года до 17 лет с диагнозом РЦ. Трехлетняя ОВ составила 84 %, БСВ – 74 % [13]. В нашем исследовании мы сравнили эффективность алло-ТГСК у детей и подростков с МДС/МПЗ в зависимости от интенсивности режимов кондиционирования по следующим критериям: частота приживлений, частота рецидивов после алло-ТГСК, количество ранних осложнений, ОВ и БСВ. Результаты, полученные по всем перечисленным критериям, сопоставимы в обеих группах, различия получены только в частоте ранних токсических осложнений. В группе с РИК частота ранних токсических осложнений была достоверно ниже ( $p = 0,032$ ). Таким образом, отсутствие различий может свидетельствовать о сопоставимой эффективности алло-ТГСК с РИК и МАК, а также об уменьшении осложнений в посттрансплантационном периоде.

В нашем исследовании выполнение алло-ТГСК показало свою одинаковую эффективность у пациентов с различными вариантами МДС/МПЗ, в том числе и у пациентов с ЮММЛ ( $p = 0,558$ ). Кроме того, алло-ТГСК нивелировала влияние на прогноз неблагоприятных цитогенетических aberrаций, таких как моносомия 7-й хромосомы, делеция короткого плеча 7-й хромосомы и комплексные aberrации ( $p = 0,716$ ).

На 5-летнюю ОВ и БСВ влияло морфологическое состояние КМ пациента на момент алло-ТГСК, ОВ и БСВ были достоверно выше у пациентов с нормоклеточным КМ на момент алло-ТГСК ( $p = 0,045$  и  $p = 0,042$  соответственно).

До сих пор не существует четких рекомендаций по срокам проведения алло-ТГСК и терапии, которую необходимо выполнить до трансплантации. По литературным данным, высокодозная ХТ до алло-ТГСК неблагоприятно влияет на исход [11]. Результаты нашего исследования также показали, что алло-ТГСК необходимо выполнять как можно быстрее (в течение 450 дней). Проведение терапии перед алло-ТГСК достоверно ухудшает ОВ и БСВ ( $p = 0,047$  и  $p = 0,040$  соответственно), за исключением появления признаков трансформации МДС в ОМЛ.

Все виды алло-ТГСК показали одинаковую эффективность ( $p = 0,766$ ). Таким образом, для пациентов, нуждающихся в проведении данного метода лечения, не существует проблемы отсутствия донора ГСК (родственный, неродственный, гаплоидентичный). В выборе донора ГСК необходимо, прежде всего, руководствоваться возрастом, преимущество имеют молодые (до 30–31 года) доноры ( $p = 0,035$ ). Для детей с МДС/МПЗ в качестве источника ГСК предпочтение следует отдавать КМ ( $p = 0,026$ ).

#### Выводы

Алло-ТГСК является эффективным методом терапии МДС/МПЗ у детей (ОВ – 57 %). В качестве режимов кондиционирования перед алло-ТГСК возможно использование РИК, их применение не увеличивает частоту рецидивов, но при этом достоверно снижает количество ранних токсических осложнений ( $p = 0,032$ ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Vardiman J., Thiele J., Arber D. et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:947–51.
2. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405.
3. Hasle H., Baumann I., Bergstrasser E. et al. International prognostic scoring system (IPSS) for childhood MDS and JMML. *Blood* 2001;98:624a.
4. Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016(1):598–604.
5. Hirabayashi S., Floto C., Mooetter J. et al. European Working Group of MDS in Childhood. Spliceosomal gene aberrations are rare, coexist with oncogenic mutations, and are unlikely to exert a driver effect in childhood MDS and JMML. *Blood* 2012;119(11):e96–e99.
6. Sureda A., Bader P., Cesaro S. et al. Indications for allo- and auto-SCT for hematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(8):1037–56.
7. Strahm B., Nollke P., Zecca M. et al. EWOG-MDS study group. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome in children: results of the EWOG-MDS 98 study. *Lukemia* 2011;25(3):455–62.
8. Locatelli F., Nollke P., Zecca M. et al. Busulfan, cyclophosphamide and melphalan as conditioning regimen for bone marrow transplantation in children with myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 1994;8(5):844–9.
9. Locatelli F., Nollke P., Zecca M. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children with juvenile myelomonocytic leukemia: results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 2005;105(1):410–9.
10. Strahm B., Locatelli F., Bader P. et al. Reduced intensity conditioning in unrelated donor transplantation for refractory cytopenia in childhood. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(4):329–33.
11. Woodard P., Carpenter P., Davies S. et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in children. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(5):723–8.
12. Семенова Е.В., Станчева Н.В., Алянский А.Л. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых 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. [Semenova E.V., Stancheva N.V., Alyanskiy A.L. et al. Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation with reduced intensity conditioning regimen in children and adolescents with unfavorable forms of acute lymphoblastic leukemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2011;6(4):19–26. (In Russ.)].
13. Hasle H., Niemeyer C.M. Advances in the prognostication and management of advanced MDS in children. *Br J Haematol* 2011;154(2):185–95.