

Российский
Журнал

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый



ISSN 2311-1267 (Print)
ISSN 2413-5496 (Online)

2017

Том 4
№

2

Издается с 2014 года

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

Онлайн-версия журнала: <http://journal.nodgo.org>

В НОМЕРЕ:

Новости нашего сообщества

Тема номера:
ТГСК у детей и взрослых

Клинические
рекомендации

Новая рубрика
«Страничка медицинской сестры»

VIII Межрегиональное
совещание НОДГО

«Перспективы детской
гематологии-онкологии:
мультидисциплинарный
подход – 2017»

25–28 мая 2017 г.



Фото к материалу из рубрики
«Наша история»

НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ

**Рекомбинантные
технологии
для полноценной
жизни**



Октофактор

Мороктоког альфа

Регистрационный номер: ЛП-002015 от 26.02.2013
Торговое название препарата: Октофактор. МНН: мороктоког альфа.
Лекарственная форма: Лيوфилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ:

Активное вещество: мороктоког альфа	250 ME	500 ME	1000 ME	2000 ME
--	--------	--------	---------	---------

Вспомогательные вещества, мг:

натрия хлорид (Eur. Ph.)	36,00
сахароза (Eur. Ph.)	12,00
гистидин (Eur. Ph.)	6,00
кальция хлорид (Eur. Ph.)	1,00
полксамер 407 (Eur. Ph.)	0,40

1 флакон с растворителем содержит:
натрия хлорида раствор 0,9 % для инъекций — 5 мл.
Фармакотерапевтическая группа: Гемостатическое средство.
Код АТХ: B02BD02

Описание: Аморфная масса от белого до белого со слегка желтоватым оттенком цвета.

Характеристика препарата:

Активное вещество препарата - рекомбинантный фактор свертывания крови VIII с удаленным В-доменом (мороктоког альфа) представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 165 000 дальтон. Рекомбинантный фактор свертывания крови VIII производится модифицированной линией клеток яичников китайского хомячка CHO 2H5, полученной трансфекцией клеток яичников китайского хомячка и выделяется с использованием технологий рекомбинантной ДНК.

Показания к применению:

Лечение и профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А (врожденной недостаточностью фактора свертывания крови VIII) в возрасте 18 лет и старше.
Примечание: препарат Октофактор не содержит фактор Виллебранда, поэтому не показан для лечения болезни Виллебранда.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам хомячков, а также непереносимость любого из компонентов, входящих в состав препарата. Возраст младше 18 лет (опыт применения отсутствует).

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

С 2014 года «Российский журнал детской гематологии и онкологии» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, все статьи будут проиндексированы с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.



ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

Национальное общество детских гематологов и онкологов

Ассоциированный член Национальной медицинской палаты и Союза педиатров России

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, д.м.н., профессор, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный детский онколог Центрального федерального округа РФ, исполнительный директор Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., заведующий отделом научных исследований и клинических технологий ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач отделения трансплантации костного мозга ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, ответственный секретарь Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Шаманская Татьяна Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела оптимизации лечения солидных новообразований ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач детский онколог, ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

2^{ТОМ 4} '17

О С Н О В А Н В 2 0 1 4 Г .

Издатель:

ООО «Графика»,
127055, Москва, ул. Новолесная, 5.
<http://journal.nodgo.org/jour>

Руководитель проекта В.А. Клюковкин

E-mail: vak@nodgo.org

Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина

E-mail: tvk@nodgo.org

Корректор В.Д. Морозова

Подписка на журнал

E-mail: podpiska@nodgo.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77-57084 от 03 марта 2014 г.
© РОО НОДГО, 2017

Статьи направлять по адресу:

117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1,
с пометкой «Для НОДГО».
Тел.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.rf
E-mail: nodgo@yandex.ru

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2311-1267 (Print)

ISSN 2413-5496 (Online)

Российский журнал
детской гематологии и онкологии.
2017. Том 4. № 2. 1—122.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 93505

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 2500 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Афанасьев Борис Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Белогорова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии и гематологии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» (Санкт-Петербург, Россия)

Володин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий отделом неонатологии ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Гончарова Ирина Викторовна, врач-гематолог, онколог высшей квалификационной категории, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Калининградской области (Калининград, Россия)

Ерега Елена Петровна, заведующая отделением детской онкологии и гематологии КБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» Минздрава Хабаровского края (Хабаровск, Россия)

Качанов Денис Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Дмитрий Витальевич, к.м.н., заместитель медицинского директора — главный врач ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Масчан Алексей Александрович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института детской гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Масчан Михаил Александрович, д.м.н., заместитель генерального директора — директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины (ВШМЭМ) ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Минкина Людмила Михайловна, к.м.н., руководитель Краевого детского онкогематологического центра ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1» (Владивосток, Россия)

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Новичкова Галина Анатольевна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-клинической работе — медицинский директор ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный внештатный специалист детский гематолог Минздрава России, главный педиатр Департамента здравоохранения г. Москвы, член правления Союза педиатров, президент Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, проректор ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой трансляционной и регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» (Москва, Россия)

Скоробогатова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (Москва, Россия)

Фечина Лариса Геннадиевна, заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)

Цейтлин Григорий Янкович, д.м.н., профессор, заведующий отделением психолого-социальной и педагогической реабилитации «ЛРНИЦ «Русское поле» ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Шамардина Анастасия Вячеславовна, к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» (Нижний Новгород, Россия)

Шарапова Гузель Рафаиловна, заведующая детским онкологическим отделением БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница» (Нижневартовск, Россия)

Юдина Наталья Борисовна, к.м.н., заведующая онкогематологическим отделением химиотерапии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Виллих Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

Добренков Константин Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, детский онколог Мемориального онкологического центра «Слоан Кеттеринг» (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США)

Хенце Гюнтер, профессор Клиники детской гематологии и онкологии госпиталя Шарите (Берлин, Германия)

Липтон Джеффри, профессор, руководитель службы детской гематологии и онкологии Университетской клиники Норт Шор (Калифорния, США)

Накагавара Акира, профессор, генеральный директор Медицинского центра KOSEIKAN в Саге, почетный президент Онкологического центра префектуры Чуба, президент Азиатского отделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia) (Япония)

Родригес-Галиндо Карлос, исполнительный вице-президент Госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США)

CHIEF EDITOR

Varfolomeeva Svetlana R., MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Senior Children Oncologist of the Central Federal district of the Russian Federation, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Kirgizov Kirill I., MD, PhD, Head of the Department of Research and Clinical Technologies of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Physician of Bone Marrow Transplantation Department at Russian Children's Clinical Hospital, Executive Secretary of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Shamanskaya Tatyana V., MD, PhD, Senior Scientific Expert of the Section of the Optimization of Treatment of Solid Neoplasms at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Physician, Children Oncologist, Academic Secretary of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Afanasyev Boris V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Haematology, Transfusion and Transplantation at I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (S.-Petersburg, Russia)

Belogurova Margarita B., MD, PhD, Professor, Head of Department of Children Oncology and Hematology at the City Clinical Hospital № 31 of Saint-Petersburg (S.-Petersburg, Russia)

Volodin Nicolay N., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Neonatology of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Goncharova Irina V., Hematologist, Oncologist of Highest Qualification Grade, Senior Head Specialist at the Ministry of Health of Kaliningrad region (Kaliningrad, Russia)

Erega Elena P., Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology at "Children's Regional Clinical Hospital named after A.K. Piotrovich" (Habarovsk, Russia)

Kachanov Denis Yu., MD, PhD, Head of the Department of Clinical Oncology at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Litvinov Dmitry V., MD, PhD, Deputy Medical Director – Senior Physician of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Maschan Alexey A., MD, PhD, Professor, Deputy General Director of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Director of the Institute of Children Hematology, Immunology and Cell Technologies at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Maschan Mikhail A., MD, PhD, Deputy General Director of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Director of School of Molecular and Experimental Medicine of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Minkina Ludmila M., MD, PhD, Head of the Regional Children's Oncohematological Center of the "Regional Children's Clinical Hospital № 1" (Vladivostok, Russia)

Myakova Natalya V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncohematology at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Novichkova Galina A., MD, PhD, Professor, Deputy General Director and Medical Director at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rumyantsev Alexander G., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Senior Head Specialist Children's Hematologist Ministry of Health of Russia, Department of Health Chief Pediatrician of Moscow, a member of the Union of Pediatricians, President of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

Rumyantsev Sergey A., MD, PhD, Professor, Vice-rector of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Head of Translational and Regenerative Medicine Department of Moscow Institute of Physics and Technology (State University), (Moscow, Russia)

Skorobogatova Elena V., MD, PhD, Head of Bone Marrow Transplantation Department at Russian Children's Clinical Hospital (Moscow, Russia)

Fechina Larisa G., Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Region Children's Clinical Hospital № 1, Manager of Center of Children's Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

Tseitlin Grigory Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Psycho-social and Pedagogical Rehabilitation at TRSC "Russkoe Pole" at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Shamardina Anastasia V., MD, PhD, Head of the Department of Hematology at Nizhny Novgorod Regional Children Clinical Hospital (Nizhny Novgorod, Russia)

Sharapova Gouzel R., Head of the Children's Oncology Department "Nizhnevartovsk District Children's Clinical Hospital" (Nizhnevartovsk, Russia)

Yudina Natalia B., MD, PhD, Head of the Department of Oncohematology of Chemical Therapy at Voronezh Regional Children Clinical Hospital № 1 (Voronezh, Russia)

FOREIGN EDITORS

Dobrenkov Konstantin V., MD, PhD, Senior Researcher of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Pediatric Oncologist at Memorial Sloan Kettering Cancer Center (NY, USA)

Willich Norman, Professor, Munster University Clinic (Germany)

Henze Gunter, Professor, Clinic of Children Hematology and Oncology Charité (Berlin, Germany)

Lipton Jeffrey, Professor, Head of the Children Hematology and Oncology Service at North Shore University Clinic (USA)

Nakagawa Akira, Professor, Director of KOSEIKAN Center in the Saga, Honorary President of the Cancer Center of Chiba Prefecture, President of the Asian Branch of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP Asia) (Japan)

Rodriguez-Galindo Carlos, Executive Vice President of St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA)

ОТ РЕДАКЦИИ

От редакции	8
-------------------	---

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

4 февраля — Международный день борьбы с онкологическими заболеваниями	9
Государственное задание на выполнение высокотехнологичной медицинской помощи	9
И.М. Юнусова: «Мы с Вами одно целое!»	10
Образовательные технологии помогают лечить и реабилитировать пациентов в детской гематологии-онкологии	11
15 февраля — Международный день детской онкологии	12
ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева посетил президент Восточной Республики Уругвай доктор Табарé Рамона Васкес Росас	13
17–19 февраля в Москве состоялся 18-й Съезд педиатров России	14
Делегация ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО посетила Центр детской онкологии в Каире	14
Рабочая встреча представителей ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО с делегацией Университетской клиники города Кельн	15
Бюро отделения медицинских наук РАН заслушало доклад «Междисциплинарные технологии в неонатальной онкологии»	16
Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Нальчике	18
Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Пскове	20
Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Кургане: под знаком Красного Креста	21
Анонс XI Международного симпозиума «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых»	23

ВОПРОС-ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Идиопатическая тромбоцитопения	25
--------------------------------------	----

ПОСТЕР

К сожалению, и в настоящее время пациенты умирают от голода	26
---	----

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>К.И. Киргизов</i> Поздние осложнения у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (обзор литературы)	29
<i>М.В. Тихонова, А.И. Карачунский, В.И. Поспелов, С.А. Румянцев, А.Г. Румянцев</i> Перспективы использования экзосом опухолевых клеток в диагностике, мониторинге и терапии злокачественных заболеваний	40

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.П. Поп, О.А. Рукавицын

**Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток:
перспективы и альтернативы, собственный опыт 46**

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

**Эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
с различными по интенсивности режимами кондиционирования у детей
и подростков с миелодиспластическим синдромом 70**

О.В. Петина, А.А. Зборовская, М.Л. Матевосян, Т.В. Савицкая, О.В. Алейникова

**Клиническое значение полиморфизма гена тиопуринометилтрансферазы у детей
с острым лимфобластным лейкозом при проведении программной терапии 78**

*Н.Е. Мочкин, В.О. Саржевский, Ю.Н. Дубинина, Е.Г. Смирнова, Д.А. Федоренко,
А.Е. Банникова, Д.С. Колесникова, В.Я. Мельниченко*

**Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных
стволовых клеток при лимфоме Ходжкина. Десятилетний опыт
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 85**

*Л.В. Вахонина, И.Н. Вяткин, Н.Г. Майшева, В.А. Пудовкин, А.А. Игуменцев, Е.В. Шориков,
А.Н. Зайчиков, Т.Н. Попова, О.В. Лемешева, Д.В. Чусовитин, О.В. Макарова, О.Н. Попова,
О.Р. Аракаев, Ю.Н. Жукова, О.В. Стрелева, А.А. Власова, Т.Н. Редеева, Т.Ю. Вержбицкая,
А.М. Попов, О.В. Никулина, А.С. Демина, Т.О. Ригер, О.Ю. Медведев,
А.Е. Друй, Л.И. Савельев, Г.А. Цаур, Л.Г. Фечина*

**Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в Областной детской
клинической больнице № 1 г. Екатеринбурга. Результаты работы за период с 2006 по 2016 г. 91**

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**Клинические рекомендации «Болевой синдром у детей, нуждающихся
в паллиативной медицинской помощи» (часть 1) 100**

СТРАНИЧКА МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

О.В. Пименова

Типичные ошибки в работе медицинской сестры и как их избежать 111

ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ

А.С. Краснов, Г.В. Терещенко

**Линейная модель без триггерного значения, лучевая визуализация
в детской онкологии и связанные с ними радиофобия и сомнения 114**

М. Штенгер

**Риск развития вторых опухолей у детей, излеченных от злокачественных
новообразований, снижается, но по-прежнему остается высоким 117**

НАША ИСТОРИЯ

68-я сессия Всемирной организации здравоохранения 119

ПРЕСС-РЕЛИЗ

**Препарат Револейд компании «Новартис» одобрен в России к применению у детей
старше 6 лет с диагнозом идиопатической тромбоцитопенической пурпуры 120**

FROM EDITION

From edition	8
------------------------	---

OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE NATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC HEMATOLOGISTS AND ONCOLOGISTS

February 4 – International Day of struggle with oncological diseases	9
State task for the implementation of high-tech medical care.	9
I.M. Yunusova: “We are one with you!”	10
Educational technologies help to treat and rehabilitate patients in pediatric hematology-oncology.	11
February 15 – International Day of Childhood Cancer.	12
Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology was visited by the President of the Eastern Republic of Uruguay, Dr. Tabaré Ramón Vazquez Rosas	13
18 th Congress of Russian Pediatricians has been held February 17–19, 2017 in Moscow	14
Delegation of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and NSPHO visited the Children’s Oncology Center in Cairo	14
Working meeting of representatives of Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and NSPHO with the delegation of the University Clinic of Köln	15
The Bureau of the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences heard a report “Interdisciplinary technologies in neonatal oncology”	16
Scientific and educational seminar on the program “Remote regions” in Nalchik.	18
Scientific and educational seminar on the program “Remote regions” in Pskov	20
Scientific and educational seminar on the program “Remote regions” in Kurgan: Under the sign of the Red Cross	21
Announcement of the X International symposium “Hematopoietic stem cell transplantation at children and adults”	23

QUESTION/ANSWER: AN EXPERT’S OPINION

Idiopathic thrombocytopenia	25
---------------------------------------	----

POSTER

Unfortunately, and now the patients die of hunger	26
---	----

LITERATURE REVIEWS

<i>K.I. Kirgizov</i> Late effects in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation (review)	29
<i>M.V. Tikhonova, A.I. Karachunskiy, V.I. Pospelov, S.A. Rumyantsev, A.G. Rumyantsev</i> Prospects of exosomes use of tumor cells in the diagnosis, monitoring and therapy of malignant diseases.	40

ORIGINAL INVESTIGATIONS

<i>V.P. Pop, O.A. Rukavitsyn</i> Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells: Perspectives and alternatives, own experience	46
<i>A.A. Osipova, E.V. Semenova, E.V. Morozova, T.A. Bykova, V.N. Ovechkina, A.S. Borovkova, P.V. Kozhokar, O.V. Paina, S.V. Razumova, E.V. Babenko, A.L. Alyanskiy, T.L. Gindina, I.M. Barkhatov, B.I. Smirnov, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasiev</i> Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome	70
<i>O.V. Petina, A.A. Zborovskaya, M.L. Matevosyan, T.V. Savitskaya, O.V. Aleynikova</i> Clinical significance of polymorphism of thiopurine methyltransferase gene in children with acute lymphoblastic leukemia during programmed therapy	78
<i>N.E. Mochkin, V.O. Sarzhevskiy, Yu.N. Dubinina, E.G. Smirnova, D.A. Fedorenko, A.E. Bannikova, D.S. Kolesnikova, V.Ya. Melnichenko</i> High-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma. 10 years' experience of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Ministry of Health of Russia	85
<i>L.V. Vakhonina, I.N. Vyatkin, N.G. Maysheva, V.A. Pudovkin, A.A. Igumenshev, E.V. Shorikov, A.N. Zaichikov, T.N. Popova, O.V. Lemesheva, D.B. Chusovitin, O.V. Makarova, O.N. Popova, O.R. Arakaev, Yu.N. Zhukova, O.V. Strenева, A.A. Vlasova, T.N. Redreeva, T.Yu. Verzhbitskaya, A.M. Popov, O.V. Nikulina, A.S. Demina, T.O. Riger, O.Yu. Medvedev, A.E. Druy, L.I. Saveliev, G.A. Tsaur, L.G. Fechina</i> Transplantation of hematopoietic stem cells in the Regional Children's Clinical Hospital № 1 in Ekaterinburg. Results of work for the period from 2006 to 2016	91

CLINICAL GUIDELINES

Clinical guidelines "Pain syndrome at children requiring palliative medical care" (Part 1)	100
---	-----

PAGE OF THE NURSE

<i>O.V. Pimenova</i> Typical mistakes in the work of a nurse and how to avoid them	111
--	-----

DISCUSSION CLUB

<i>A.S. Krasnov, G.V. Tereshchenko</i> Linear model without trigger value, radiation visualization in pediatric oncology and related radiophobia and doubt	114
<i>M. Stenger</i> Decreasing but still elevated risk for subsequent neoplasms in survivors of childhood cancers.	117

OUR HISTORY

68th session of the World Health Organization	119
---	-----

PRESS RELEASE

Revolade drug company Novartis is approved in Russia for use in children over 6 years with a diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura	120
--	-----

Дорогие читатели!

Вы держите в руках свежий номер Российского журнала детской гематологии и онкологии (РЖДГиО), а это значит, что началось VIII Межрегиональное совещание Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО). В этом году (к слову, как и в прошлом) это Совещание необычное. В прошлом году оно прошло в составе 10-го Конгресса Азиатского подразделения Международного общества детской онкологии, а в этом году сопряжено с Первой тандемной встречей с представителями Исследовательского госпиталя Святого Иуды (США). Кроме того, в мероприятии принимают активное участие представители Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Тандемная встреча стала возможной благодаря подписанию в декабре 2016 г. договора о сотрудничестве, о чем мы рассказывали в РЖДГиО № 4 за 2016 г. Встреча будет посвящена вопросам поздних эффектов и реабилитации в детской гематологии-онкологии. Кроме того, в настоящее время реализуются совместные проекты по образовательным технологиям в области детской гематологии-онкологии на территории Российской Федерации (РФ) и стран Содружества независимых государств (СНГ), а также шкала ранней оценки критических состояний «РОСРИСК». Но это только начальные шаги — впереди нас ждут совместные работы по инфекционному контролю, солидным опухолям и другим актуальным вопросам.

Другой захватывающей перспективой является взаимодействие с ВОЗ, которое началось более 2 лет назад (см. рубрику «Наша история»). На встрече руководства организации с представителями НОДГО и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было принято решение о широком использовании доказавших свою эффективность мультицентровых и образовательных технологий в РФ и странах СНГ под эгидой ВОЗ. Это событие означает большое доверие к нам как к профессиональному сообществу. В ближайшее время будет объявлено о встрече по детской гематологии-онкологии в Москве, организаторами которой выступят ВОЗ, Министерство здравоохранения РФ, НОДГО и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.



Подписание договора о сотрудничестве с госпиталем Святого Иуды (декабрь 2016 г.)



Организационная встреча с представителями ВОЗ (март 2017 г.)

Приятно отметить, что наш совместный успех как в организации службы в целом, так и данного Совещания признан не только российским, но и международным сообществом! И сегодня на международном уровне детская гематология-онкология в России неразрывно связана не с конкретным центром или отделением, а с профессиональным сообществом — НОДГО.

Это наш общий успех и показатель самых больших перспектив!

С уважением,

А.Г. Румянцев
Президент НОДГО

С.Р. Варфоломеева
Исполнительный директор НОДГО, главный редактор РЖДГиО

К.И. Киргизов
Ответственный секретарь НОДГО, заместитель главного редактора РЖДГиО

4 февраля – Международный день борьбы с онкологическими заболеваниями

4 февраля – Всемирный день борьбы с раком. В этом году его девизом стали слова: «Мы можем. Я могу!» Мы объединяемся для борьбы с онкологическими заболеваниями, ведь сегодня рак – это не только медицинская, но и медико-социальная проблема!

Чтобы одержать победу, необходимо не только внедрять самые передовые технологии лечения, но и информировать о ранних признаках заболевания, проводить информационную и образовательную работу. Делать все, чтобы говорить об онкологических заболеваниях без страха и знать, что вместе мы можем победить! Мы можем. И я могу!

Ежегодно в этот день мы присоединяемся к призыву Всемирной лиги борьбы с раком (UICC) объединиться. И каждый год в нашей стране проходят различные мероприятия, направленные на информирование людей об этой дате.

В этом году НОДГО и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева принимали активное участие в марафоне,

объявленном Ассоциацией онкологических пациентов «Здравствуй!» (президент – И.В. Боровова, исполнительный директор – О.В. Вострикова). Главная цель кампании – привлечь внимание к ранней диагностике онкологических заболеваний, рассказать о последних достижениях медицины в области лечения различных форм рака, о доступности самых последних методик для пациентов в России. Марафон проходил с 20 января по 4 февраля 2017 г.

Завершился марафон 4 февраля в Москве вручением ежегодной премии «Будем жить!» лучшим из тех, кто причастен к теме онкологии. Видеозапись вручения опубликована на сайте www.russcpa.ru.

Победителями премии стали детские гематологи-онкологи – А.Г. Румянцев, С.Р. Варфоломеева, И.М. Юнусова. Ниже публикуем интервью с Индирой Магомедовной Юнусовой.



Академик РАН А.Г. Румянцев



Вручение премии «Будем жить!» И.М. Юнусовой

Государственное задание на выполнение высокотехнологичной медицинской помощи

Областная детская клиническая больница № 1 (Екатеринбург) сообщает о следующем государственном задании на выполнение высокотехнологичной медицинской помощи детям из других субъектов РФ, которое было предоставлено больнице в 2017 г.:

1. «Онкология» вид 09.00.21.009.483 – 33 квоты («Код 18» не подходит).

2. «Трансплантация ГСК» вид 17.00.58.009 (аллогенная) – 9 квот.

3. «Трансплантация ГСК» вид 17.00.59.010 (аутологичная) – 2 квоты.

Врачи ОДКБ № 1 ждут заявок из других субъектов РФ. Предварительно необходимо обратиться в учреждение с официальным запросом.

И.М. Юнусова: «Мы с Вами одно целое!»

Одним из победителей премии «Будем жить!» стала заведующая отделением гематологии/онкологии Детской республиканской клинической больницы им. Н.М. Кураева к.м.н. Индира Магомедовна Юнусова.

Индира Магомедовна с 1998 г. заведует отделением, которое сегодня является лидером детской гематологии-онкологии Северного Кавказа. Индира Магомедовна — активный участник нашего сообщества и победитель премии «За верность профессии — 2014».

— *Индира Магомедовна, поздравляем Вас с вручением премии «Будем жить!». Что означает для Вас эта награда?*

— К медикам, посвятившим себя онкологии, всегда особое отношение — и со стороны коллег, и со стороны пациентов. Работать в онкологии трудно — когда каждый день на тебя обрушивается столько человеческой боли, нерешенных проблем, морально бывает очень тяжело. Но когда ты видишь благодарность в глазах пациента за то, что тебе удалось ему помочь или хотя бы облегчить страдания, это несравнимо ни с чем. Ради этого стоит работать. Я рада получить эту награду, как признание моего скромного труда. Понимаю, что получение премии — это не только награда, но и обязательство. Обязательство поддерживать высокий уровень профессионализма, высокую степень ответственности, быть опорой и наставником для молодых коллег и стремление помогать людям.

— *Премия «Будем жить!» присуждается Ассоциацией онкологических пациентов «Здравствуй!». Какова сегодня роль в гематологии-онкологии пациентских и родительских организаций?*

— На самом деле эту роль трудно переоценить. Ведь родители вместе с врачами — это самые мотивированные люди в этой борьбе. Мы должны приучить общество к мысли, что детский рак не является фатальным приговором, с ним можно и нужно бороться. В нашей стране в условиях кризиса деятельность пациентских и родительских организаций особенно важна, ведь они способны стать ключевым звеном в поддержке онкологических больных. Известно, что ни одна страна мира не может в полной мере обеспечить дорогостоящее лечение онкологических больных за государственный счет; неизбежно возникающий дефицит финансовых возможностей часто компенсируется благотворительными организациями и фондами. Помощь в реабилитационных программах, оказание психологической помощи пациентам и их семьям, проведение мероприятий, направленных на привлечение внимания общественных и государственных структур к теме борьбы с раком и много других полезных дел взяли на себя общественные организации и ассоциации.



На премии «Будем жить!»

— *Какие новые вызовы бросает сегодня время для детского врача онколога-гематолога?*

— Как бы далеко не продвинулась медицина и как бы ни сократился список неизлечимых болезней, все равно есть ряд заболеваний, которые победить довольно сложно. И 1-е место в этом списке занимает онкология. Для многих это слово звучит как приговор, однако не все так однозначно, и есть немало людей, сумевших победить этот недуг. Современные методы лечения позволяют спасти около 70–80 % больных детей.

Конечно, много нерешенных проблем в здравоохранении, тем более в нашей одной из сложных областей медицины — онкологии. И мы, врачи, пытаемся минимизировать социально-экономические потрясения в нашей стране, которые больно отражаются на наших пациентах, ставим острые вопросы перед своим руководством.

Наше отделение — одно из крупнейших специализированных отделений страны (на 60 коек), где накоплен большой опыт лечения детей с опухолями и заболеваниями крови с использованием западных протоколов лечения.

Организационно-методические принципы работы отделения позволяют органично сочетать сложнейшее химиотерапевтическое лечение с хирургическими операциями. Такой подход позволяет максимально эффективно использовать коечный фонд отделения. Работа в многопрофильной больнице позволяет использовать весь кадровый потенциал клиники в лечении больных злокачественными образованиями. Совместная работа с ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в рамках мультицентровых исследований позволяет нам научно и обоснованно совершенствовать подходы к диагностике и лечению опухолей у детей. В результате совместных усилий Министерству здравоохранения Республики Дагестан, администра-

ции клиники, коллективу отделения удалось снизить смертность детей от онкологических заболеваний в 3,5 раза (1,8 на 100 тыс. детского населения, в Российской Федерации этот показатель составляет в среднем 3,7).

Остается много пока еще не решенных задач: усовершенствование методов диагностики опухолевых больных — внедрение иммунофенотипирования (в 2016 г. нашей клиникой закуплен проточный цитометр) и иммуногистохимических исследований, подготовка кадров для онкологической службы — торакабдоминального и нейрохирурга, детского радиолога, расширение эндоскопических операций, эндопротезирование детей с опухолями костей, открытие специализированной стоматологической клиники для лечения детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями.

— *Ваши пожелания нашим читателям и, прежде всего, молодым коллегам. Как добиться такого же успеха?*

— Коллеги, дорогие мои детские гематологи-онкологи, спасибо вам огромное за наше сплоченное и дружное Национальное общество детских гематологов и онкологов. Спасибо вам за то, что даже в сложной социально-экономической ситуации в стране и в медицине вы сохраняете свой оптимизм. Знайте, каждый из вас особенный, удивительный человек, который вносит свой вклад в наше общее дело. Я благодарна каждому из вас: кому-то за улыбки, которыми встречаете меня, кому-то за замечания, благодаря которым я совершенствуюсь, за помощь и поддержку, которые оказываете мне в трудные минуты, и за то, что рядом с вами я чувствую — мы одно целое, почти семья. Спасибо вам!

— *А как добиться успеха... Особенно молодым врачам?*

— Берегите репутацию смолоду — трудитесь на совесть всегда и везде, и вы добьетесь успеха.

Образовательные технологии помогают лечить и реабилитировать пациентов в детской гематологии-онкологии

Неотъемлемой частью процесса лечения и последующей реабилитации в детской гематологии-онкологии является образовательный компонент. НОДГО как сообщество специалистов и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в течение нескольких лет активно сотрудничают с проектом «УчимЗнаем» (руководители — Е.А. Ямбруг и С.В. Шариков). В рамках проекта работают уникальные школы не только в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, но и в РДКБ (Москва), лечебных учреждениях других регионов страны (Хабаровск, Красноярск, Калининград и др.).

В феврале 2017 г. подобная школа открылась в Воронеже. Вот, что рассказывает об этом Сергей Витальевич Шариков: «Не так давно, в октябре 2016 г., на семинаре «Дальние регионы» в Воронеже среди общей тематики выступлений специалистов мы говорили об актуальных вопросах академической реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Прошло 3 месяца, и во взаимодействии с Департаментом здравоохранения и Департаментом образования, науки и молодежной политики Воронежской области 7 февраля 2017 г. мы открыли школу в отделении гематологии и онкологии Областной

детской клинической больницы № 1. Это в том числе и результат большой просветительской и подвижнической работы, которую ведут НОДГО и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в регионах России. Спасибо вам за это!».

А 9 февраля 2017 г. в стенах ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева академик А.Г. Румянцев прочел лекцию для старшеклассников Москвы в рамках «Дня открытых дверей».



Встреча старшеклассников г. Москвы с академиком А.Г. Румянцевым

15 февраля – Международный день детской онкологии

15 февраля – особый день. Это день, посвященный объединению усилий врачей, ученых, общественных и родительских организаций в борьбе с детским раком.

Всемирным девизом этого дня является – «Мы едины!». И сегодня мы призываем последовать этому девизу всех, кому небезразличны дети с гематологическими и онкологическими заболеваниями.

Одним из самых важных аспектов является понимание того, что детский рак – это не медицинская, а медико-социальная проблема. И поэтому для успешного лечения детей необходимы не только усилия врачей и ученых, но и всего общества.

Мы вместе должны показать, что большинство детей могут быть излечены от рака, что ранняя диагностика может значительно улучшить результаты, что дети после завершения лечения требуют социальной, физической и психологической реабилитации. Этим вопросам была посвящена пресс-конференция, прошедшая 13 февраля в МИА «Россия сегодня», в которой приняли участие:

- президент Национального общества детских гематологов и онкологов, генеральный директор Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева) Александр Румянцев;

- координатор направления «Неинфекционные заболевания» офиса Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в Российской Федерации (РФ) Елена Юрасова;

- заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, исполнительный директор НОДГО Светлана Варфоломеева;

- вице-президент Российской академии образования (РАО), директор Института коррекционной педагогики РАО Николай Малофеев;

- академик РАО, директор школы № 109 Евгений Ямбург;

- заведующий отделом научных исследований и клинических технологий ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, ответственный секретарь НОДГО Кирилл Киргизов.

Пресс-конференция началась со вступительной речи академика РАН А.Г. Румянцева, который рассказал о Всемирном дне борьбы с детским раком и целях НОДГО. Александр Григорьевич особо отметил, что для радикального решения вопроса эффективного лечения детей необходимо, чтобы в улучшении ситуации самое активное участие принимало руководство стран, должен соблюдаться принцип доступности по-

мощи детям на всей территории страны, а протоколы терапии должны быть передовыми и иметь научную основу.

В РФ за последние 25 лет удалось добиться прогресса в выживаемости пациентов с 5–10 до 80–90 % не только в отдельных центрах, но и для целого ряда заболеваний по всей стране. И сегодня наша совместная задача бороться с суевериями, которые очень часто сводят на нет усилия врачей, педагогов и всех, кто принимает участие в лечении и реабилитации детей, заболевших раком!

Три года назад произошел прорыв, когда к ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева был присоединен лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле». Это позволило впервые в нашей стране в одном центре объединить на самом высоком уровне физическую, социальную и психологическую реабилитацию детей.

Сегодня НОДГО является мощным инструментом в объединении сообщества детских гематологов и онкологов. Общество является не только объединяющим фактором, но и представляет собой реальную силу в защите и представлении интересов профессионального сообщества и пациентов.

Как отметили участники пресс-конференции, все дети должны выздоравливать и такие встречи являются знаковыми и позволяют рассказать об успехах детской гематологии-онкологии в нашей стране широкому кругу журналистов, а, следовательно, и всему обществу!

На пресс-конференции поднимался острый вопрос социальной реабилитации детей, выздоравливающих от рака, как неотъемлемой части лечебного процесса. Сегодня это является одной из ключевых потребностей, которая развивается в рамках проекта «УчимЗнаем». На пресс-конференции было рассказано о том, что проект работает не только в Москве, но и в Хабаровске, Красноярске, Калининграде и других городах России. Совсем недавно возможность получать знания во время лечения появилась и у детей Воронежской области.

Сегодня, по данным ВОЗ, более 230 000 детей в возрасте до 18 лет болевают раком, и улучшение результатов лечения пациентов с этими заболеваниями является одной из приоритетных задач ВОЗ. Амбициозная цель организации – к 2030 г. прекратить смерти детей в возрасте до 5 лет от обратимых причин, среди которых есть и онкологические, и гематологические заболевания. Одними из основных партнеров в России и странах СНГ ВОЗ назвала НОДГО и ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Дорогие друзья!

Давайте в этот день сплотимся перед лицом проблемы и еще раз скажем, что мы сможем победить только вместе!

МЫ ЕДИНЫ!



Пресс-конференция в МИА «Россия сегодня»



Выступление академика А.Г. Румянцева



Видеозапись пресс-конференции вы можете найти на сайте НОДГО www.nodgo.org в разделе «СМИ о нас».

ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева посетил Президент Восточной Республики Уругвай доктор Табарé Рамона Васкес Росас

В рамках визита прошла встреча с министром здравоохранения РФ В.И. Скворцовой и генеральным директором Центра А.Г. Румянцевым.

Делегация посетила отделения и лаборатории Центра. Президент Уругвая прочел лекцию «Государственная политика контроля за потреблением табака в Уругвае».

Доктор Васкес оценил высокий уровень Центра и детской гематологии-онкологии в нашей стране.



Лекция Президента Уругвая доктора Т. Васкеса

17–19 февраля в Москве состоялся 18-й Съезд педиатров России

На прошедшем в Москве 18-м Съезде педиатров России традиционно обсуждались вопросы детской гематологии и иммунологии. 17 февраля состоялась сессия «Актуальные проблемы детской гематологии/иммунологии» под председательством Н.С. Сметаниной и А.Ю. Щербины, на которой выступили сами

председатели заседания, а также Ж.А. Кузьмина и А.Л. Козлова.

На Съезде был представлен предыдущий выпуск Российского журнала детской гематологии и онкологии (№ 1 за 2017 г.).

Делегация ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО посетила Центр детской онкологии в Каире

Специализированный каирский Центр детской онкологии носит название 57357, что связано с историей его создания. В 1997 г. энтузиаст и текущий директор Центра доктор А. Шериф предложил гражданам Египта принять участие в строительстве больницы для детей с онкологическими заболеваниями на благотворительной основе. Для этого был открыт счет для сбора денег. И его номер — 57357 — и стал названием созданного центра. Строительство началось в 2000 г. и продолжалось вплоть до 2007 г. Открытие состоялось 07.07.2007 г.

Детская больница 57357 является ведущим центром детской онкологии в арабском мире и представляет собой уникальный для Египта проект, который создан на базе внедрения опыта американских центров детской онкологии (Онкологический центр Дана-Фарбер, Исследовательский госпиталь Святого

Иуды, Бостонская детская больница). В связи с особенностями работы системы здравоохранения в Египте больница является пионером внедрения многих технологий — продвинутого менеджмента качества, широкого применения группы клинической фармакологии и организации работы.

За время работы в течение 3 дней (21–23 февраля) делегация ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева во главе с генеральным директором А.Г. Румянцевым (А.И. Карачунский, С.Р. Варфоломеева, Д.Э. Джабраил-заде, Т.В. Жиганова, К.И. Киргизов, О.В. Пименова) встретила с руководством и ведущими отделениями каирской больницы. Опыт клиники очень интересен с позиции организации проектов.

В рамках визита также состоялась встреча с послом России в Египте С.В. Кирпиченко.



Рабочая встреча представителей ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО с делегацией Университетской клиники города Кельна

В марте 2017 г. в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева состоялось знаковое событие, открывающее новые перспективы в области оптимизации терапии пациентов с нейробластомой (НБ) в Российской Федерации. 15–16 марта 2017 г. с официальным визитом Центр посетили представители Клиники Кельнского Университета (Германия) проф. Торстен Симон (Thorsten Simon), являющийся руководителем отделения детской гематологии и онкологии, и Екатерина Кузина, руководитель отдела международного маркетинга. Основной целью визита стало подписание меморандума о научно-практическом сотрудничестве в области детской онкологии-гематологии в целом и в области диагностики и лечения НБ в частности. Следует отметить, что проф. Т. Симон является не только руководителем одного из крупнейших центров детской гематологии и онкологии в Германии, но и соруководителем исследования в области оптимизации терапии пациентов с НБ группы низкого и промежуточного риска. Группа исследователей из Университета Кельна под руководством Торстена Симона, Барбары Херо (Barbara Hero) и Маттиаса Фишера (Matthias Fischer) планирует в ближайшее время начать рекрутирование больных в новый протокол лечения пациентов с НБ группы низкого/промежуточного риска. Основным отличием нового исследования от протокола NB-2004 является внедрение дополнительного стратификационного маркера, основанного на оценке паттерна экспрессии генов. Внедрение экспрессионного анализа позволит улучшить существующую стратификацию и проводить более персонализированную терапию, что в свою очередь приведет к интенсификации лечения у ряда пациентов, имеющих неблагоприятный профиль экспрессии генов и, напротив, деэскалацию лечения у части пациентов

с 4-й стадией заболевания при благоприятном профиле экспрессии генов (Oberthuer A., Juraeva D., Hero B. et al. Revised risk estimation and treatment stratification of low- and intermediate-risk neuroblastoma patients by integrating clinical and molecular prognostic markers. Clin Cancer Res 2015;21(8):1904–15).

В рамках меморандума, который с российской стороны был подписан генеральным директором ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева академиком РАН, проф. А.Г. Румянцевым и с немецкой стороны проф. Т. Симоном, планируется организация мультицентрового кооперированного исследования у пациентов группы низкого/промежуточного риска с НБ. Достигнута договоренность о стажировках специалистов ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в Университетской клинике Кельна. Первым данная возможность была предоставлена к.м.н. А.Е. Друю, врачу лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики (руководитель — Ю.В. Ольшанская), в которой планируется внедрение экспрессионного анализа.

В рамках 2-дневного визита состоялись встречи Т. Симона и Е. Кузиной с администрацией ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, встреча научно-клинической группы по оптимизации лечения НБ Центра с представлением структуры группы, основных результатов, достигнутых за 5 лет работы, и планов будущих совместных исследований. Кроме того, состоялось несколько рабочих встреч с сотрудниками лабораторных и клинических подразделений ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Важным событием в научной жизни Центра стала лекция проф. Т. Симона, посвященная наиболее актуальным аспектам лечения пациентов с НБ и современным представлениям о риск-адаптированной терапии данного заболевания.



Второй день рабочего визита завершился встречей членов научно-клинической группы по оптимизации терапии НБ ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева под руководством заместителя директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины проф. С.Р. Варфоломеевой и проф. Т. Симона с представителями родительской организации, возглавляемой

Анастасией Захаровой. В ходе встречи, продолжавшейся более 2 часов, родители детей, страдающих НБ, смогли задать врачам интересующие их вопросы. Общение проходило в теплой и дружеской атмосфере и послужило важным шагом к налаживанию конструктивного диалога между врачами-детскими онкологами и родительскими организациями.



Запись лекции проф. Т. Симона и многие другие образовательные видео вы сможете найти на сайте ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева www.fnkc.ru в разделе «Научная деятельность» – «Видеолекции в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева».

Бюро отделения медицинских наук РАН заслушало доклад «Междисциплинарные технологии в неонатальной онкологии»

26 апреля 2017 г. прошло очередное заседание Бюро отделения медицинских наук (ОМН) РАН. В рамках сессии состоялось выступление по вопросам неонатальной онкологии, которое было представлено проф. С.Р. Варфоломеевой. В рамках доклада были показаны основные успехи ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по данному направлению.

В обсуждении доклада, который вызвал большой интерес, приняли участие академики РАН А.Г. Румянцев, Н.Н. Володин, Г.Т. Сухих, В.А. Тутельян. По результатам доклада будет опубликована статья в очередном номере РЖДГиО.

По словам генерального директора нашего Центра А.Г. Румянцева, право представить доклад на заседании ОМН РАН является признанием успехов и большого доверия ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Следующий номер РЖДГиО будет посвящен вопросам гематологии-онкологии и иммунологии у детей первого года жизни.

Представляем постановление ОМН РАН

Заслушав и обсудив доклад академика РАН А.Г. Румянцева и д.м.н., проф. С.Р. Варфоломеевой Бюро ОМН РАН отмечает высокий уровень научных и практических результатов, которые были достигнуты за последние несколько лет в области диагностики и лечения злокачественных новообразований (ЗНО) у детей первого года жизни.

Неонатальная онкология — неизученная проблема современной онкологии. В ней переплетены внутриутробный инцидент в индукции опухоли, материнский и детский микрохимеризмы, постнатальная эволюция опухоли, генетика, биология развития, иммунологические взаимоотношения матери и ребенка, функциональная педиатрия, проблемы комплексной реабилитации ребенка после высокоинтенсивной

терапии. Ни в одной области детской онкологии нет такой прочной и такой очевидной связи между всеми указанными дисциплинами.

Новорожденные и дети первого года жизни имеют самый высокий показатель заболеваемости ЗНО среди детей всех возрастов, показатель заболеваемости в данной возрастной группе составляет 20–25 случаев на 100 000 детей соответствующего возраста против 14–15 случаев на 100 000 детского населения в других возрастных группах.

В антенатальном периоде и в течение первого года жизни встречаются почти все виды ЗНО. Различия состоят в частоте встречаемости различных новообразований, гистологических вариантах ЗНО у детей в данной группе, биологическом поведении опухолей, клиническом течении заболевания, диагностических подходах и тактике клинического лечения и реабилитации. Причинами различий являются особенности роста и развития плода и новорожденных, в частности быстрая пролиферация клеток, низкая мутационная нагрузка опухоли. Большая пролиферативная активность массива незрелой ткани является дополнительным фактором развития ЗНО (например при гепатобластоме).

Известно, что одинаковая генетическая аберрация у детей первых месяцев жизни приводит к фенотипически различным видам опухоли, например транслокация t(12;15) со слиянием генов *ETV6/NTRK3* встречается при мезобластной нефроне и инфантильной фибросаркоме, при этом гистологическая картина при данных новообразованиях выглядит одинаково, и по сути заболевания различаются лишь локализацией опухоли. При этом данные заболевания отличаются не только локализацией, но и характером биологического поведения и исходом болезни.

В данной возрастной группе имеются отличия в структуре заболеваемости ЗНО. На 1-е место выходят заболевания, относящиеся к истинно эмбриональным опухолям. Наиболее часто встречающиеся опухоли: тератома и нейробластома, саркомы мягких тканей, лейкозы, опухоли почек, опухоли центральной нервной системы. При этом в ходе первого года жизни структура заболеваемости изменяется по месяцам. Например, нейробластома в структуре заболеваемости ЗНО у детей в возрасте от 0 до 14 лет составляет 8 % случаев, у детей от 0 до 12 месяцев – 27 %, у новорожденных – 54 % наблюдений. Кроме вышеуказанных различий имеются феномены биологического поведения, не встречающиеся в старшем возрасте. К ним можно отнести феномен спонтанной регрессии и феномен дозревания, которые наиболее часто выявляются у пациентов, страдающих нейрогенными ЗНО.

Роль врожденных аномалий развития как фактора, увеличивающего риск заболевания ЗНО в раннем возрасте, обсуждалась уже давно. В наших исследованиях также было показано, что в группе детей, имеющих врожденные аномалии развития, риск развития ЗНО существенно превышает таковой риск у здоровых детей. Вероятностные различия постепенно снижаются и полностью нивелируются в возрасте 3 лет. Таким образом, данные различия напрямую связаны с риском развития эмбриональных опухолей, которыми заболевают дети в указанных возрастных группах.

Особое внимание уделяется синдромам, предрасполагающим к развитию ЗНО у детей, генетическому и семейному консультированию. Известно, что патогенетические мутации у детей и подростков со ЗНО встречаются в 8,5 % случаев (для сравнения – 1,1 % в популяции). Наиболее частые мутации: *TP53*, *APC*, *BRCA2*, *NF1*, *PMS2*, *RBI*, *RUNX1*. Так, у пациентов со злокачественной рабдоидной опухолью вероятность генетического события (мутация гена *SMARCB1*) встречается в 60 % случаев, у больных плевропульмональной бластомой мутация гена *DICER1* вероятна в 70 % наблюдений. Существенно реже у пациентов с гепатобластомой встречается мутация гена *APC* (5–10 %); у детей, страдающих нефробластомой, мутация гена *WT1* встречается в 5–10 % наблюдений. В случае обнаружения подобных мутаций нам удастся более точно спрогнозировать характер течения заболевания и предположить долгосрочный прогноз у пациентов. Уже сегодня известно, что существует целая группа заболеваний, обусловленных мутацией гена *DICER1* (*DICER1*-синдром). Потенциально возможно рассматривать мутированный ген как мишень для таргетной терапии. В настоящее время ведется активный поиск таргетных препаратов.

Кроме этого, известна целая группа заболеваний, имеющих как аутосомно-доминантный, так и ауто-

сомно-рецессивный тип наследования, в структуре которых наблюдается высокий риск развития ЗНО. Например, при симптомокомплексе WAGR (связан с делецией 11p13), который проявляется аниридией, аномалиями мочеполовой системы, умственной отсталостью, риск развития нефробластомы составляет 50 %, высок риск развития нефробластомы и гепатобластомы у пациентов, страдающих синдромом Беквита–Видемана, и целой группы других заболеваний. Таким образом, мы выделяем данную группу больных в качестве пациентов группы риска по развитию ЗНО и считаем необходимым разработку и внедрение в практику системы динамического наблюдения данной группы детей.

Изучение ЗНО у детей этой возрастной группы с оценкой эпидемиологии, морфологического, генетического и молекулярно-биологического контроля опухоли, организации биобанка ЗНО, оценки биологического поведения опухоли, клинического течения заболевания, диагностических подходов и разработка научно-обоснованной тактики лечения и реабилитации больных детей является предметом научных исследований, проводимых в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Бюро ОМН РАН постановляет:

- одобрить сообщение академика РАН А.Г. Румянцева и д.м.н., проф. С.Р. Варфоломеевой;
- признать актуальными и перспективными разработки ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в области неонатальной онкологии с использованием фундаментальных научно-клинических исследований в отечественном здравоохранении и медицинском образовании;
- одобрить опыт ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в осуществлении организационных проектов, направленных на создание материально-технической базы нового направления в онкологии: пренатальный молекулярный скрининг, биобанк внутриутробных и постнатальных опухолей у детей, регистр ЗНО у детей первого года жизни, кооперированные многоцентровые исследования по оптимизации терапии больных, организация системной реабилитации детей первого года жизни, выздоровевших от рака;
- рекомендовать докладчикам подготовить статью в журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» по итогам проведенных фундаментальных и прикладных исследований в области неонатальной онкологии;
- признать целесообразным пропагандировать результаты научных фундаментальных и прикладных исследований ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в неонатальной педиатрии и онкологии для использования их в подготовке медицинских кадров и в практическом здравоохранении



Выступление д.м.н., проф. С.Р. Варфоломеевой

при диагностических исследованиях, оперативных вмешательствах и реабилитационных мероприятиях по широкому нозологическому спектру;

- рекомендовать авторам подготовить клинические рекомендации в соответствии с требованиями



Выступление академика РАН А.Г. Румянцева

Министерства здравоохранения РФ для использования разработок ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в области неонатальной онкологии в учреждениях здравоохранения и в научно-образовательных и клинических центрах РФ.

Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Нальчике

24–25 января 2017 г. состоялся 77-й научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Кабардино-Балкарской Республики (КБР), который собрал более 80 участников из Нальчика и районов КБР. Семинар был организован совместными усилиями Министерства здравоохранения КБР, Республиканской детской клинической больницы (главный врач — Л.Х. Гусалова), ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО), благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского.

На сегодняшний день детское население КБР составляет около 220 000 человек. Лечение детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями проводится на базе РДКБ КБР в отделении детской онкологии (зав. отделением — Ж.Х. Кумыкова). За последние годы отделение выросло, появились новые опытные врачи, мы рады наблюдать такие перемены.

На церемонии открытия выступили руководитель делегации ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проф. А.И. Карачунский, начальник отдела организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава КБР Ю.С. Шогенова и главный врач РДКБ КБР Л.Х. Гусалова. Уже традиционно семинар по программе «Дальние регионы» привлек большое внимание слушателей, которые активно принимали участие в его работе и задавали множество грамотных вопросов. В первый день мероприятия состоялись лекции А.И. Карачунского, Н.С. Грачёва, Д.Ю. Качанова, А.В. Пшонкина и И.В. Киргизова.

Во 2-й день семинара продолжилась активная лекционная и практическая работа. Программа 2-го дня была представлена лекциями Н.С. Сметаниной, Н.В. Мяковой, А.Ю. Щербины и Э.В. Кумировой. В рамках лекций проходила активная дискуссия, было задано много вопросов.

*Лекция А.И. Карачунского*

Практическая часть семинара была крайне насыщена консультациями пациентов различного профиля в отделении детской онкологии. Семинар активно освещался СМИ КБР. Мы благодарим коллег за

*Лекция А.Ю. Щербины*

плодотворную работу, в том числе организационную, а также за внимание к здоровью маленьких жителей своего региона.



**Комментарий заведующего
отделением клинической
онкологии ННПЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева
Дениса Юрьевича Качанова:**

«24–25 января 2017 г. в Нальчике состоялся очередной семинар в рамках программы «Дальние регионы». Мероприятие было проведено на базе Республиканской детской клинической больницы. В семинаре приняли участие ведущие сотрудники ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В первый день семинара проф. А.И. Карачунский представил актуальную информацию о лечении пациентов с наиболее частым видом злокачественных новообразований детского возраста — острым лимфобластным лейкозом. Основной акцент был сделан на проведении поддерживающей терапии в амбулаторных условиях. Кроме того, отдельное выступление было посвящено диагностике и лечению опухолей костей у детей и молодых взрослых.

Большое внимание аудитории привлек доклад А.В. Пшонкина, посвященный проблемам обезболивания детей с хроническим болевым синдромом. В рамках выступления были представлены современные алгоритмы оценки болевого синдрома

у детей и пошаговый алгоритм ведения пациентов. Особый акцент был сделан на юридических аспектах терапии наркотическими анальгетиками в Российской Федерации.

Д.Ю. Качанов в своем выступлении осветил проблемы педиатрического сопровождения в детской онкологии и роли врача-педиатра в ранней диагностике злокачественных новообразований у детей.

Следует отметить, что первый день семинара включал также лекции и мастер-классы, специально подготовленные для детских хирургов. Так, лекция Н.С. Грачёва была посвящена примеру организации междисциплинарного взаимодействия в лечении пациентов с опухолями головы и шеи. Особый интерес хирургической службы вызвало участие И.В. Киргизова, который прочитал лекции об особенностях установки гастростом у тяжелых и ослабленных пациентов, а также провел мастер-класс в операционной с наложением гастростомы и обсуждением технических деталей хирургического вмешательства.

Второй день семинара также был чрезвычайно насыщен интересными докладами и конструктивной дискуссией. Проф. Н.С. Сметанина в своих выступлениях коснулась диагностики редких анемий и болезни Гоше у детей. Н.В. Мякова представила детальный дифференциально-диагностический алгоритм при лимфаденопатиях у детей. В выступлении проф. А.Ю. Щербины был сделан особый акцент на диагностике первичных иммунодефицитных состояний у детей.

Следует отметить, что проблемы лечения детей с солидными опухолями были освещены и во 2-й день семинара. Так, проф. Э.В. Кумирова обратила особое внимание на проблемы выявления и маршрутизации больных с опухолями центральной нервной системы.

Также в рамках семинара проводились консультации пациентов, получающих лечение в отделении онкогематологии, возглавляемом Ж.Х. Кумыковой.

Проведение семинара способствовало дальнейшему укреплению межцентрового взаимодействия».

Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Пскове

7–8 февраля 2017 г. состоялся 78-й научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Псковской области, который собрал более 70 участников из Пскова и районов области.

Псков впервые принимал подобный образовательный семинар, он проходил на базе ГБУЗ Псковской области «Детская областная клиническая больница» (главный врач — А.Г. Гохман). Семинар был организован совместными усилиями Комитета по здравоохранению Псковской области, Псковской детской областной больницы, ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО), благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского.

На сегодняшний день население Псковской области составляет 600 тыс. человек, а детское население — около 100 тыс. Лечение детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями проводится на базе ГБУЗ ПО ДОКБ. На базе данного медицинского учреждения помощь детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями оказывают врачи И.Ф. Гайдук и С.М. Истомин.

На церемонии открытия семинара выступила О.В. Котина, начальник отдела организации лечебно-профилактической помощи населению Комитета по здравоохранению.

В первый день мероприятия состоялись лекции А.И. Карачунского, Н.С. Грачёва, А.В. Пшонкина

и К.И. Киргизова. Проф. А.И. Карачунский рассказал о современных представлениях о лечении острого лимфобластного лейкоза и ряда солидных опухолей у детей, А.В. Пшонкин — о терапии хронической боли у данной категории пациентов, Н.С. Грачёв — о хирургических подходах в детской гематологии-онкологии, а К.И. Киргизов — об организационных аспектах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и клиническом питании в детской гематологии-онкологии.

Уже традиционно семинар по программе «Дальние регионы» привлек большое внимание слушателей, которые принимали активное участие в его работе и задавали множество грамотных вопросов.

Во 2-й день семинара продолжилась активная лекционная и практическая работа. Программа 2-го дня была представлена лекциями Н.С. Сметаниной, А.Ю. Щербины, Н.В. Мяковой, Е.Э. Шиллер. В рамках лекций проходила активная дискуссия, участники задавали вопросы.

Практическая часть семинара была крайне насыщена консультациями пациентов различного профиля.

Семинар активно освещался СМИ Псковского областного телевидения. Интервью у участников взяла компания ГТРК «Псков». Мы выражаем благодарность коллегам за плодотворную работу, в том числе организационную, а также за внимание к здоровью маленьких жителей своего региона.





**Комментарий
ответственного
секретаря НОДГО
к.м.н. Кирилла Игоревича
Киргизова:**

«Старинный русский город Псков впервые принимал семинар по программе «Дальние регионы», который стал событием для здравоохранения Псковской области. Самое активное участие

в организации семинара принимали сотрудники Псковской детской областной больницы. Несмотря на сравнительно небольшое число детского населения, в больнице существует и работает служба детской гематологии-онкологии, врачи которой И.Ф. Гайдук и С.М. Истомин являются активными участниками нашего профессионального сообщества. Необходимо отметить, что служба сконцентрирована на базе областной больницы и это стало возможным в 2004 г. после открытия учреждения. Активную помощь оказывают Департамент здравоохранения и администрация областной больницы. Была достигнута договоренность о проведении других образовательных мероприятий в Псковской области в 2017–2018 гг.».

Образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Кургане: под знаком Красного Креста

16–17 марта 2017 г. в Курганской областной детской клинической больнице им. Красного Креста (главный врач — Н.Н. Максимова, заместители главного врача — С.В. Ларионова и Е.А. Афонина) состоялся семинар для специалистов Курганской области по программе «Дальние регионы». Традиционно семинар был организован НОДГО, ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, благотворительными фондами «Подари жизнь» и Константина Хабенского. В Курганской области организаторами выступили Департамент здравоохранения области (первый заместитель — И.Г. Макарова, главный специалист-педиатр — Е.А. Ахмадышина), КОДКБ им. Красного Креста и благотворительный фонд «Славик». На семинаре были зарегистрированы около 60 врачей и более 30 медицинских сестер.

На сегодняшний день в Курганской области проживают более 800 тыс. человек, из которых детей в возрасте до 18 лет около 179 тыс. Помощь маленьким пациентам, страдающим гематологическими

и онкологическими заболеваниями, оказывается в КОДКБ им. Красного Креста в отделении гематологии (главный детский специалист-гематолог области — Н.А. Комогорова). Ежегодно в области заболевают злокачественными новообразованиями 20–25 детей. Отделение активно сотрудничает с федеральными клиниками, среди которых ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, РДКБ, Тюменский центр нейрохирургии и др. Уже несколько лет отделение является активным участником мультицентрового исследования по изучению острого лимфобластного лейкоза (руководитель протокола — директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, д.м.н., проф. А.И. Карачунский). В отделении лечатся пациенты как с гематологическими, так и с онкологическими заболеваниями, работа ведется в тесном сотрудничестве с отделением детской хирургии (заведующий отделением — дет-



ский хирург-онколог И.А. Юмашев). Дети обеспечиваются венозным доступом благодаря коллективу отделения анестезиологии и реанимации и в частности врачу, курирующему в отделении службу детской гематологии-онкологии В.О. Комогорову. Представители больницы ежегодно посещают научные конференции, включая совещания НОДГО, однако семинар «Дальние регионы» прошел в Кургане впервые.

Традиционно семинар включал лекционную и практическую части и проходил в течение 2 рабочих дней. В рамках лекций рассматривались вопросы патогенетической терапии, сопроводительного лечения, ранней диагностики и ведения пациентов на амбулаторном этапе. Лекторами выступили А.И. Карачунский, С.Р. Варфоломеева, Н.С. Сметанина, А.Ю. Щербина, Е.Э. Шиллер, А.В. Пшонкин, К.И. Киргизов и И.Н. Ворожцов. Были проконсультированы более 20 пациентов с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями, даны рекомендации по лечению, а несколько детей были приглашены на госпитализацию в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Лечение такой сложной группы пациентов, их последующая реабилитация и социализация являются не только медицинскими, но и социальными задачами. На первом этапе необходимо преодолеть страх общества перед детским раком. Об этой проблеме многие боятся говорить. Однако усилия врачей КОДКБ им. Красного Креста меняют отношение к этой проблеме в регионе. В местных СМИ регулярно выходят сюжеты о работе отделения гематологии и успехах лечения детей, проводится обучение врачей-педиатров. На семинаре присутствовали 2 региональные телекомпании. Отделение активно сотрудничает с благотворительным фондом «Славик», который также помогал в организации семинара.

В Курганской области работает неравнодушный коллектив специалистов как гематологов и онкологов, так и организаторов здравоохранения, который делает все возможное, а иногда и невозможное для спасения детей с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями. В КОДКБ им. Красного Креста дети получают качественную помощь, а специалисты являются активными участниками профессионального сообщества.



**Комментарий заместителя
генерального директора
ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева Александра
Исааковича Карачунского:**

«Клиника в Кургане является типичным представителем так называемого малого центра в России. Область действительно небольшая по численности населения (всего 850 тыс. человек, из которых 350 тыс. проживают в самом Кургане.) Всего в области 170 тыс. детей. Исходя из этих цифр можно предположить, что в год здесь может регистрироваться не более 25 детей, страдающих злокачественными заболеваниями в возрасте от 0 до 15 лет. Естественно, что существенная часть этих больных, учитывая слабую формальную инфраструктуру, уезжает на лечение

в федеральные центры. Однако, к нашему удивлению, такого количества консультаций, вопросов и просто различных тем для обсуждения я не имел давно, даже в более крупных центрах. Мы пересмотрели всех больных с острым лимфобластным лейкозом, получающих лечение в курганской клинике, проконсультировали несколько неясных пациентов, требующих дифференциальной диагностики, и в ряде случаев детально обсудили терапию. Доктора продемонстрировали чрезвычайно высокую способность работать в команде и ответственность за свою часть работы. Особого внимания и уважения заслуживает позиция главного врача клиники, которая не только внимательно слушала все наши лекции, но и присутствовала на всех консультациях и обсуждениях. Я считаю, что совместная работа с «малыми центрами», тем не менее контролирующими довольно значительную территорию, должна продолжаться и опыт Кургана показывает, что она может быть очень эффективной. Нам такие поездки и подобный опыт приносят большое удовлетворение и дают личное ощущение того, что мы все являемся частью нашей страны – России».

**Комментарий исполнительного директора НОДГО
Светланы Рафаэлевны Варфоломеевой
и ответственного секретаря НОДГО
Кирилла Игоревича Киргизова:**

«Это был первый семинар «Дальние регионы» в Кургане и он прошел крайне позитивно, прежде всего, в связи с большим вниманием врачей и администрации Курганской областной больницы им. Красного Креста. В течение 2 дней работы главный врач Наталья Николаевна Максимова, ее заместители Светлана Викторовна Ларионова и Елена Анатольевна Афонина посетили все лекции и консультации пациентов. Все время с нами были врачи, которые непосредственно занимаются лечением детей с гематологическими и онкологическими забо-

леваниями — Н.А. Комогорова, В.О. Комогоров, И.А. Юмашев и др. Такое желание помочь детям передается и всему коллективу больницы! Ведь не зря говорят, что детская гематология-онкология — «точка роста» для любого учреждения здравоохранения. Как говорит главный врач больницы Наталья Николаевна: «Мы, прежде всего, педиатры»... И доказывает это не словом, а делом, дежуря педиатром по больнице несколько раз в месяц, как и ее заместители. Именно такой подход позволяет знать проблемы и успехи больницы и в особенности детской гематологии-онкологии. Отделение гематологии активно работает по протоколу лечения острого лимфобластного лейкоза «Москва—Берлин» и руководитель исследования проф. А.И. Карачунский отметил очень хорошее качество данных из Кургана, а это один из показателей эффективной работы!».

Анонс XI Международного симпозиума «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых»

14–16 сентября 2017 г. состоится XI Международный симпозиум, посвященный памяти Р.М. Горбачевой «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых», организуемый Первым Санкт-Петербургским государственным медицинским университетом им. акад. И.П. Павлова, НИИ детской онкологии, гематологии, трансплантологии им. Р.М. Горбачевой.

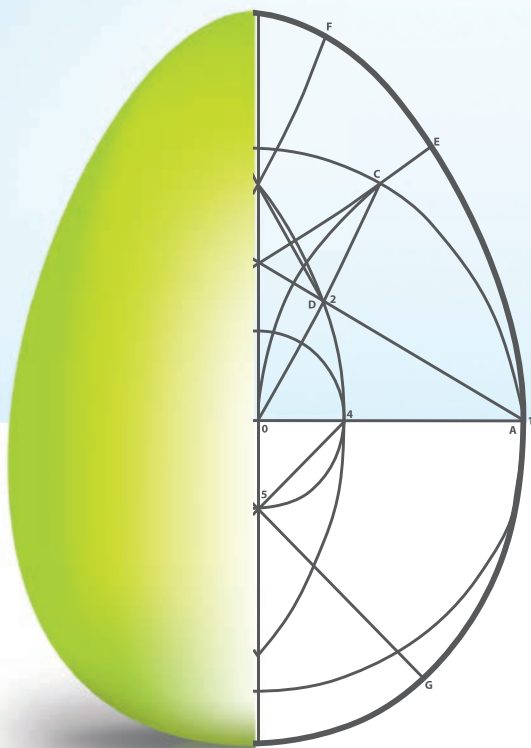
Симпозиум будет проходить в Санкт-Петербурге по адресу: отель «Сокус Олимпия гарден»,

Батайский пер., 3А. Сателлитные заседания пройдут 14 сентября 2017 г., рабочие дни симпозиума — 15–16 сентября 2017 г.

В ходе симпозиума будут рассмотрены современные концепции лечения онкогематологических заболеваний и различные аспекты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и взрослых. В работе примут участие ведущие мировые специалисты в данных областях.



привиджен



- Первый и единственный ВВИГ*, стабилизированный пролином^{1,2}
- Готовый к применению 10% раствор ВВИГ¹
- Хорошо переносится даже при высокой скорости инфузии^{1,2}
- Может храниться при комнатной температуре в течение 3-х лет¹

Совершенство в простоте

Biotherapies for Life™ **CSL Behring**

* ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРИВИДЖЕН

Иммуноглобулин человека нормальный в виде 10% раствора, содержит не менее 98% IgG. **Показания.** Заместительная терапия при: 1) первичных иммунодефицитах, таких как врожденные агаммаглобулинемия и гипогаммаглобулинемия, общая переменная иммунная недостаточность, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта-Олдрича; 2) множественной миеломе с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности вакцинации пневмококковой вакциной; 3) хроническом лимфоидном лейкозе с тяжелой формой вторичной гипогаммаглобулинемии и рецидивирующими бактериальными инфекциями при неэффективности профилактической антибактериальной терапии; 4) врожденном синдроме приобретенного иммунодефицита человека у детей при наличии рецидивирующих инфекций; 5) гипогаммаглобулинемии у пациентов с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Иммуномодулирующая терапия при: 1) идиопатической тромбоцитопенической пурпуре; 2) синдроме Гийена-Барре; 3) болезни Кавасаки; 4) хронических воспалительных демиелинизирующих полинейропатиях. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; повышенная чувствительность к

гомологичным иммуноглобулинам, особенно в очень редких случаях дефицита иммуноглобулина A (IgA), когда у пациента присутствуют антитела к IgA; гиперпролинемия. **Особые указания.** Только для внутривенного применения. Нельзя смешивать с другими лекарственными средствами и с 0,9% раствором натрия хлорида, разрешается разведение 5% раствором декстрозы. Следует тщательно соблюдать скорость введения препарата (максимально 12 мг/кг массы тела/мин). Раствор не содержит консервантов, после вскрытия содержимое флакона необходимо использовать в течение 24 часов. **Побочное действие.** В связи с внутривенным способом применения препарата нечасто возникали такие нежелательные реакции, как озноб, головная боль, лихорадка, рвота, аллергические реакции, тошнота, боль в суставах, снижение артериального давления и умеренные боли в спине. Редко возникали реакции гиперчувствительности с резким снижением артериального давления и в отдельных случаях анафилактическим шоком. Большинство нежелательных реакций были легкими или среднетяжелыми. Установленные тяжелые нежелательные реакции могут быть связаны со скоростью введения препарата.

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРЕД ЕГО НАЗНАЧЕНИЕМ.¹

Список литературы: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ПРИВИДЖЕН. Регистрационный номер ЛП-002452. 2. Stein MR, Nelson RP, Church J et al. Safety and Efficacy of Privigen, a Novel 10% Liquid Immunoglobulin Preparation for Intravenous Use, in Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2009; 29: 137-144.

Филиал ООО «Си Эс Эл Беринг Биотерапис ГмбХ»

125167, Москва, Ленинградский пр., д. 39, стр. 80. Эл. почта: inforussia@csلبehring.com. Тел.: +7 (495) 788-52-89

«ВОПРОС–ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА»



Сегодня на вопрос коллег из Хабаровской краевой детской клинической больницы отвечает директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проф. **Алексей Александрович Масчан.**

Bonpoc

Уважаемые коллеги! Просим вашего разъяснения о возможности включения больных идиопатической тромбоцитопенией (ИТП), код МКБ D.69.3 с тяжелыми хроническими формами, резистентными ко всем видам терапии, в группу орфанных заболеваний для получения таких препаратов, как ромиплостим, энплейт, внутривенных иммуноглобулинов. Как правильно обосновать назначение препаратов и правомочно ли оно? Тяжело обосновать это даже для тяжелых форм заболевания. Изучаем клинические рекомендации, генетических синдромов у наших пациентов не находим, иммунология не проводится.

Отвѣтъ

Для упомянутых вами пациентов обоснованием назначения дорогостоящих препаратов является высокая

степень тяжести течения хронической ИТП, что встречается относительно редко, но при этом требует назначения затратного лечения, что подразумевает отнесение данного недуга к группе орфанных заболеваний. Это является показанием для обеспечения пациентов данными препаратами из региональных бюджетов.

Необходимо отметить, что подобные случаи могут быть консультированы в ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева дистанционно (по выписному эпикризу) для получения экспертной оценки федерального центра и обоснования назначения того или иного препарата.

Наличие экспертного мнения федерального центра является обоснованием для закупки препарата.

Кроме того, в случае тяжелого течения ИТП, необходимо рассматривать вопрос о признании ребенка инвалидом (утрата здоровья), что должно облегчить доступ к препарату.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ СПОСОБСТВУЕТ УСПЕШНОМУ ПРЕОДОЛЕНИЮ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Проект по развитию нутритивной поддержки направлен на улучшение результатов лечения детей с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями. Неотъемлемой частью данного проекта является международное взаимодействие, в рамках которого мы делимся опытом и имеем возможность представлять самые передовые достижения. Одним из партнеров ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России является доктор Любош Сobotка (Чехия), беседу с которым мы и представляем вашему вниманию.

К сожалению, и в настоящее время пациенты умирают от голода

Эти слова профессора Любоша Сobotки — руководителя клиники метаболической коррекции и геронтологии при медицинском факультете Карлова Университета в г. Градец Кралове (Чешская Республика), а также председателя Медицинской Ассоциации энтерального и парентерального питания и терапии метаболических расстройств в Чехии — кажутся невероятными в применении к современной медицинской практике. Несмотря на то, что причина смерти пациента, порой, фиксируется как совершенно иная: пневмония или сердечная недостаточность, или присоединившаяся инфекция, все понимают, что истинная причина кроется в неспособности больного человека бороться с присоединившимися осложнениями из-за банального истощения организма. Это особенно актуально для онкобольных, когда современное высокотехнологичное лечение, эффективно убивая раковые клетки, одновременно влияет и на иммунные клетки, вызывая так называемую иммуносупрессию. Это означает, что снижается иммунитет, и легко происходит присоединение любой, самой незначительной инфекции, что может стать фатальным для таких пациентов. Профессор Сobotка особенно подчеркнул то, что прослеживается прямая связь между количе-

ством и тяжестью осложнений и недостаточностью питания: если больной в состоянии самостоятельно адекватно питаться, его шансы на выживание значительно выше, чем у того пациента, у которого аппетит снижен настолько, что он фактически голодает. В последнем случае больной может уже и не встать с постели.

Для начала определим, что же такое нутритивная поддержка. Это процесс обеспечения адекватного питания с помощью ряда методов, отличных от обычного приема пищи, включающих в себя парентеральное питание, энтеральное питание или их комбинацию.

Недоедание часто встречается у пациентов с диагнозом «рак», примерно половина таких больных питаются недостаточно. Почему так происходит? Прежде всего, потому что растущая опухоль влияет на весь организм больного человека, на все органы и системы, воздействуя, в том числе, и на аппетит и вкусовые предпочтения. Часто снижение аппетита, изменение вкуса, отвращение к некоторым продуктам являются первыми симптомами онкологического заболевания. Кроме того, пациенты, подвергаясь воздействию лучевой или химиотерапии, испытывают ее побочные эффекты — тошноту, рвоту, изменение вкуса. Аппетит



резко снижается, съесть хоть что-нибудь становится проблемой. А если опухоль находится непосредственно в одном из отделов пищеварительной системы, то нарушение ее функций еще более выражено. В этом случае прием твердой пищи иногда становится просто невозможным. Итог — недоедание, которое, нанося удар по и без того ослабленному организму, может привести к быстро прогрессирующему истощению, невозможности осуществить адекватное лечение, а, значит, к преждевременному летальному исходу. Становятся понятными слова, сказанные профессором Л. Сobotкой: «Лечение истощенного больного дорого обходится не только пациенту, но и государству».

Недостаточность питания приводит не только к снижению качества жизни больного человека, но и к росту затрат на здравоохранение. Ведь если терапия идет без осложнений, которые, согласно мировой статистике, крайне часто связаны с недоеданием, то и затраты на лечение гораздо меньше. Представьте себе, что пациент после операции счастливо выписался из больницы без осложнений и продолжает восстановительно-реабилитационный период дома в кругу родных. Это благополучный вариант. Но, к сожалению, часто бывает совсем по-другому, когда ослабленный, истощенный болезнью и тяжелой операцией больной не имеет сил бороться даже с очень простой, банальной инфекцией. Вот тогда и разгорается «пожар» в виде пневмонии, нагноения швов, пролежней и т. д. А ведь каждое из этих грозных осложнений требует дополнительного лекарственного обеспечения, например, дорогих антибиотиков, дополнительных дней, а иногда и недель пребывания пациента на больничной койке, дополнительного времени и сил медперсонала. Если все эти моменты сложить и посчитать необходимые для них деньги, то получается вполне внушительная дополнительная сумма, которой можно легко избежать, если просто вовремя и правильно накормить больного. Профессор Любош Сobotка дополнил правильность вышеизложенного тезиса примером из практики лечения онкологических пациентов: «Начиная лечение химиопрепаратами, мы часто сталкиваемся с тем, что не можем продолжить химиотерапию из-за ослабленного состояния больного, из-за кахексии. Мы вынуждены прекратить терапию и загубить таким образом все прежние усилия и затраты. Резкое ухудшение очень часто наступает после 3-го курса химиотерапии, когда отступать некуда, но мы вынуждены это делать из-за общего плохого состояния пациента».

У больных с онкологическими заболеваниями нутритивная поддержка необходима практически всегда и на всех этапах лечения. Ведь онкологические больные — это почти всегда люди с отсутствующим аппетитом, которые к тому же в большинстве случаев не могут есть обычную пищу. И вынужденная отмена назначенного лечения в связи с потерей веса, общим истощением — это не только угроза для пациента из-за

быстрого прогрессирования опухолевого процесса, но и потеря уже затраченных огромных средств на терапию данного больного.

Любош Сobotка делает при этом однозначный вывод: «Но если мы начнем нутритивную поддержку с самого начала, добавив ее стоимость к стоимости лечения, и не допустим ослабления организма, то это будет все равно дешевле, чем потом лечить осложнения».

У многих специалистов и у чиновников, которые отвечают за расчет стоимости лечения пациентов, в том числе и онкологических, может возникнуть вопрос: «Действительно ли специализированное питание может положительно повлиять на лечение?»

В ходе беседы профессор Сobotка привел данные исследований 1990-х годов, которые сравнивали состояние пациентов, получавших специализированное питание, и тех, кто его не получал. При этом эксперт подчеркнул, что в настоящее время оценка влияния нутритивной поддержки оценивается ретроспективно, и сравнительные исследования в области питания не проводятся по этическим принципам: «Мы не можем кормить одних пациентов и не кормить других, ожидая, что они умрут от истощения, и таким образом будет доказано, что питательная поддержка необходима. Ведь каждый согласится с тем, что это не этично!»

Сейчас нутритивная поддержка во многих странах Европы включена в схему лечения онкобольных, и можно ретроспективно оценить ее эффективность. В Чехии, например, пришли к тому, что страховые компании по назначению врача частично компенсируют затраты на питание. В других европейских странах затраты на нутритивную поддержку также компенсируются (в различных странах по-разному, в Великобритании, Голландии, Германии, например, до 100 %).

В России, к сожалению, ситуация иная. На очередном Всероссийском съезде онкологов была принята резолюция, констатирующая, что процессы внедрения нутритивной поддержки онкологических больных в нашей стране недостаточно эффективны. В связи с этим предлагалось в обязательном порядке включить специализированное лечебное (энтеральное) питание в Федеральные стандарты оказания помощи онкологическим больным на всех этапах лечения, а также в программу дополнительного лекарственного обеспечения.

Если мнение российских онкологов будет услышано, а лечебное питание для онкобольных будет закреплено на законодательном уровне, выиграют все — и пациенты, шансы которых перенести агрессивное лечение и избежать осложнений возрастут, и бюджет страны. В этом случае, немного увеличив расходы на лечение, включив в эту сумму стоимость специализированного питания, удастся избежать значительно более крупных трат на тяжелую и дорогостоящую борьбу с осложнениями, не говоря уже о невосполнимых потерях — человеческих жизнях.

НУТРИНИДРИНК — ОПТИМАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ ВО ВРЕМЯ БОЛЕЗНИ И В ПЕРИОД ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Высокое содержание белка (3,3 г/100 мл)
и калорий (153 ккал/100 мл)
в малом объеме, всего 200 мл



Для нормального роста и восполнения потерь
при заболевании и/или в период восстановления

Комплекс MF6 из растворимых и нерастворимых
пищевых волокон, специально адаптированный
для детского организма



Правильное развитие кишечной микробиоты ¹

Комплекс эссенциальных
жирных кислот $\omega 6/\omega 3$



Оптимизация развития
и функционирования ЦНС и органов зрения

Комплекс витаминов, минералов и каротиноидов



Оптимальный рост ребенка,
антиоксидантная защита



4 ПРИЯТНЫХ ВКУСА: НЕЙТРАЛЬНЫЙ, КЛУБНИКА, БАНАН, ШОКОЛАД

НУТРИНИДРИНК: 1–3 БУТЫЛОЧКИ В ДЕНЬ, В ДОПОЛНЕНИЕ К ОСНОВНОМУ РАЦИОНУ
В ТЕЧЕНИЕ 2–4 НЕДЕЛЬ ²

НУТРИНИДРИНК ВОЗРАСТ-АДАПТИРОВАННОЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЕ ПИТАНИЕ ДЛЯ ДЕТЕЙ

ДЛЯ ДЕТЕЙ ОТ 1 ГОДА ДО 12 ЛЕТ В СЛЕДУЮЩИХ СЛУЧАЯХ:

- Частые простудные заболевания
- Хронические заболевания
- Повышенная потребность в энергии и белках
- Период восстановления после перенесенных заболеваний
- Дефицит роста и/или веса
- Высокие умственные/физические нагрузки

1. Guimber D. et al. A specific multi-fibre mixture in paediatric enteral nutrition is well tolerated and increases biodiversity. Abstract 44, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 40th Annual Meeting, Barcelona, Spain, May 9–12, 2007.
2. Перед применением необходима консультация специалиста.

Имеются противопоказания. Перед применением необходима консультация специалиста.
Только для специалистов здравоохранения.

ООО «Нутриция Эдванс», Россия, 143421, Московская область, Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Ленд», строение В. Тел. +7 (495) 228-33-88, www.nutricia-medical.ru, ОГРН 1025001816256

Поздние осложнения у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (обзор литературы)

К.И. Киргизов

ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Кирилл Игоревич Киргизов kirill.kirgizov@fccho-moscow.ru

Оценка поздних осложнений у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), разработка их комплексной реабилитации и профилактики являются актуальной задачей детской гематологии-онкологии. Ятрогенные расстройства, связанные с трансплантацией, затрагивают большинство органов и систем организма и ухудшают качество жизни ребенка. В обзоре литературы представлены наиболее часто возникающие поздние эффекты, фиксируемые у детей после ТГСК, которые сгруппированы в соответствии с их влиянием на органы и системы ребенка. Показано, что наибольшее внимание должно уделяться иммуноопосредованным поздним эффектам, вопросам иммунореконституции и поражениям сердечно-сосудистой, дыхательной и костно-мышечной систем, вторичному метаболическому синдрому. Отмечено, что в связи с новыми подходами к ТГСК (тотальное облучение тела, лимфодеплеция, посттрансплантационная клеточная терапия и др.) особое внимание требуется уделять вопросам воздействия на иммунную систему ребенка. Важными проблемами являются развитие нейрокогнитивного и психологического дефицитов. Посттрансплантационное ведение пациентов должно включать медицинскую, нейрокогнитивную, академическую, психологическую и социальную помощь по преодолению последствий трансплантации, что диктует необходимость создания национальных клинических рекомендаций по поздним осложнениям ТГСК, которые будут являться основой для совместной работы трансплантационных и реабилитационных центров.

Ключевые слова: дети, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поздние эффекты, наблюдение

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-29-39

Late effects in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation (review)

K.I. Kirgizov

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Estimation of late effects at children underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), development of complex rehabilitation and prophylaxis measures is the actual task of pediatric hematology-oncology. Iatrogenic pathology associated with transplantation affects majority of organs and systems and decreasing of quality of life of child. Most frequently occurring late effects revealed in children after HSCT, grouped by the influence on organs and systems of child, are showed in this review. It was shown that the biggest attention must be paid to immune mediated late effects, questions of immune reconstitution and damage of cardio-vascular, respiratory and musculoskeletal systems, secondary metabolic syndrome. It was marked that due to new approaches to HSCT (total body irradiation, lymphodepletion, post-transplant cell therapy, etc.) special attention must be paid to questions of affecting of immune system of child. Important problem is the development of neurocognitive and psychological deficits. Post-transplant observation of patients must include medical, neurocognitive, academic, psychological and social help to overcoming obstacles of transplantation. Thus, preparation of national clinical recommendations for late effects and HSCT must be done. These recommendations will be the base for collaborative work of transplant and rehabilitation centers.

Key words: children, hematopoietic stem cell transplantation, late complications, observation

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является радикальным методом терапии для детей с рядом гематологических, онкологических, иммунологических и наследственных заболеваний [1], который позволяет добиваться излечения у 60–80 % больных [2]. Известно, что

противоопухолевые препараты, облучение, иммуносупрессивные агенты и иммуноопосредованные реакции, воздействию которых ребенок подвергается во время и после трансплантации, действуют и на здоровые ткани. Это происходит в период становления иммунной, нервной, эндокринной и других систем организма, что приводит к изменениям в этих

органах и системах и нарушению их физиологического развития [3].

Отдаленные последствия ТГСК могут регистрироваться через 5–10 лет и более после завершения терапии, причем ряд поздних эффектов может приводить к пожизненной инвалидизации пациентов. Наиболее подвержены тяжелым последствиям именно пациенты после ТГСК, что связано с токсическими осложнениями предшествующего лечения, самой процедуры ТГСК, замедленным восстановлением числа и функции иммунокомпетентных клеток, развитием острой и хронической реакций «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая может преследовать пациентов в течение всей жизни [4, 5]. У больных, получивших ТГСК, каждый орган может рассматриваться как «мишень» [6]. Все чаще применяются таргетные препараты, поздние эффекты которых пока мало изучены, но число детей, получивших ТГСК после лечения данной группой лекарственных средств, растет [7].

Развитие осложнений ТГСК в посттрансплантационном периоде (ПТП) может быть связано с характеристиками заболевания и преморбидными факторами, особенностями пациента (возраст, пол, генетические особенности), осложнениями, приобретенными на фоне терапии (химио- (ХТ) и иммунотерапия, хирургическое лечение, облучение), и последующей ТГСК, а также с посттрансплантационными иммуноопосредованными изменениями [8, 9].

Исследования в этой области единичны, многоцентровые исследования находятся на начальном этапе [10–12]. Имеются работы по оценке поздних эффектов у пациентов после ТГСК [13, 14], в том числе и у детей [15]. Данные исследования не охватывают весь спектр проблемы, их анализ показывает, что необходима гармонизация исследовательских протоколов [16].

Поздние эффекты должны оцениваться в возрастном аспекте, причем кардинальные различия имеются у пациентов до и после 18 лет, так как именно в возрасте 18–25 лет организм человека завершает развитие и устанавливает устойчивые адаптационные связи с окружающей средой. Так, в одном из исследований, включающем 10 397 взрослых [17, 18], переживших в детстве онкологическое заболевание, было показано, что у 43 % имелся риск жизнеугрожающих событий, а у 74 % как минимум одно осложнение терапии. Уникальным является опыт Госпиталя Святого Иуды, который наблюдает и пациентов старше 18 лет в рамках исследования «Сент Джуд Лайф», где большинство пациентов имели те или иные поздние эффекты проведенной терапии [19]. Однако в Госпитале Святого Иуды наблюдаются лишь около 100 человек в возрасте после 18 лет, которые в детстве перенесли трансплантацию. Вопрос наблюдения пациентов после ТГСК может успешно решаться в условиях крупных

центров благодаря комплексному подходу, что продемонстрировано на опыте детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями [20–22].

В данном обзоре собраны данные по пациентам как со злокачественными, так и незлокачественными заболеваниями крови, солидными опухолями, иммунодефицитами и дефектами метаболизма, которые составляют основную когорту трансплантированных детей [23].

Современный подход предлагает оценку поздних эффектов терапии на базе анализа исходов как после ТГСК при конкретных нозологиях, так и влияния трансплантации на конкретные органы и системы [6]. На современном этапе принят 2-й вариант оценки [6, 19] в зависимости от перечисленных выше факторов риска.

Отличием является иммунная система, посттрансплантационное состояние которой зависит не только от характера заболевания (гематологическое, онкологическое, иммунодефицитное, болезнь накопления, аутоиммунное расстройство), но и от вида трансплантации — аутологичная (ауто-ТГСК) или аллогенная (алло-ТГСК). В свою очередь, при алло-ТГСК иммунологические эффекты могут значительно различаться в зависимости от типа ТГСК и вида обработки трансплантата (аппаратная лимфодеплеция, CD34-селекция или, например, деплеция *in vivo* циклофосфамидом).

Иммунная система

Ключевым аспектом в оценке иммунного статуса пациента до и после ТГСК является характер самого заболевания (имеется ли вовлечение иммунной системы в патологический процесс), предшествующее трансплантации лечение, в частности полихимиотерапия, оперативное лечение и лучевая терапия (ЛТ). Иммунитет может страдать как вследствие основного заболевания (при первичных иммунодефицитах и аутовоспалительных синдромах), так и вследствие проводимой терапии.

Вопрос основанных на нормализации возрастных норм показателей гуморального и клеточного, естественного и адаптивного иммунитета, восстановления иммунных реакций (иммунореаконституции) у пациентов после ТГСК является крайне актуальным, так как замедленное и дискордантное восстановление функции иммунной системы является одной из основных причин развития инфекционных осложнений после ТГСК как в раннем [24], так и позднем ПТП [25]. Трансплантированные пациенты могут быть подвержены как эндогенным инфекциям (например, реактивации вирусных инфекций), так и инфекциям, связанным с экзогенными факторами. Большая роль в данном вопросе принадлежит микробиоте, исследованию которой (а также возможности трансплантации фекальной среды) уделяется все большее внимание.

В зависимости от заболевания и вида трансплантации могут различаться и риски для пациентов. Так, при проведении ауто-ТГСК при солидных опухолях важную роль играет предваряющее реинфузию стволовых клеток кондиционирование с использованием миелоаблативных агентов, которое при использовании современных схем ведет к риску развития бактериальных и реже — грибковых и вирусных инфекций [26]. После восстановления числа иммунокомпетентных клеток риск инфекционно-опосредованных состояний снижается. У небольшого числа пациентов может отмечаться замедленное восстановление числа и функции иммунокомпетентных клеток в сравнении с типичными для данного заболевания и вида ТГСК [24]. При ауто- и алло-ТГСК, проводимых при аутоиммунных заболеваниях у детей, риск развития тяжелых инфекций составляет не более 10 %, но при наличии предшествующей терапии моноклональными антителами более чем у 50 % пациентов верифицируется вирусемия [27].

При алло-ТГСК, выполняемых при болезнях накопления, риск развития посттрансплантационных инфекционных осложнений не превышает 30 %, а риск развития тяжелой РТПХ — не более 10 % [28]. Определенную опасность с точки зрения неуправляемой иммунной системы представляют собой пациенты, трансплантированные в возрасте более 3 лет.

Наибольший риск имеют пациенты, получившие алло-ТГСК (от совместимого родственного, неродственного или гаплоидентичного доноров) при онкогематологических заболеваниях и иммунодефицитных состояниях [25]. Пациенты с онкогематологическими заболеваниями имеют не только историю предшествующей терапии, риски иммунологических осложнений (РТПХ), но и инфекционных рисков после трансплантации. В свою очередь, пациенты с иммунодефицитами имеют тяжелые предтрансплантационные инфекционные проблемы [29].

В целом в популяции пациентов после ТГСК риск трансплантационно-опосредованной смерти (связанной с инфекцией) по сравнению со здоровой популяцией может быть в 8–10 раз выше у реципиентов ТГСК [26]. У больных (в особенности на фоне хронической РТПХ) может иметь место замедленное восстановление функций и числа клеток иммунной системы, что делает их крайне подверженными жизнеугрожающим инфекциям, развивающимся вследствие действия всех инфекционных патогенов [30]. Показано, что в случае активной иммунодепрессивной терапии пациенты в течение многих лет после ТГСК могут иметь гипогаммаглобулинемию, дефицит Т-клеток, что нередко приводит к развитию хронических инфекций [31].

Наиболее часто инфекционные осложнения вызваны пневмоцистой, грибами, инкапсулированными

ми бактериями (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitidis*), цитомегаловирусом, вирусом Варицелла—Зостер и респираторными инфекциями [32, 33]. Эффективность профилактики пневмоцистной пневмонии на период иммуносупрессии не обсуждается, однако ряд инфекций, характерных для раннего ПТП, могут возникать в поздние сроки [34].

Хроническая РТПХ может еще больше усугублять ситуацию в виде усиления восприимчивости к инкапсулированным бактериям, но даже при ее отсутствии у ряда пациентов может иметься как дефицит самих лимфоцитов, так и нарушение их функции [35]. Грибковые и вирусные инфекции, как правило, возникают в раннем ПТП, однако их мониторинг требуется и в позднем периоде [36–38].

Особо оговаривается вопрос трансмиссивных инфекций, которыми пациент может быть инфицирован после трансфузий компонентов крови. Основную роль в данном случае играют вирусные инфекции, к которым относятся цитомегаловирус, герпесвирус 6-го типа, гепатит С и вирус иммунодефицита человека. Как правило, пациенты поступают на ТГСК уже с историей трансфузий и возможным инфицированием указанными выше вирусами [33, 39, 40], что осложняет посттрансплантационное ведение.

Большие затруднения вызывает диагностика и лечение хронической РТПХ, возникающей на поздних сроках после ТГСК и неминуемо приводящей к инфекционным проблемам вследствие активной комбинированной иммуносупрессивной терапии [20]. Применение иммуносупрессии в свою очередь может приводить к росту числа собственных клеток в костном мозге (сдвиг химеризма), что несет за собой риск отторжения трансплантата.

Сердечно-сосудистая система

Сердечно-сосудистая система является универсальной логистической системой доставки стволовых клеток в органы и ткани организма. В связи с чем одним из ведущих рисков у пациентов с гематологическими, онкологическими и иными заболеваниями, требующими ХТ, а также ТГСК, является патология сердца, которая может встречаться у них в 13 раз чаще, чем у здоровых сиблингов [41]. Особенности строения тканей сердца и сосудов делают их крайне восприимчивыми не только к факторам лечения, предшествующим ТГСК (ХТ и ЛТ), но и повреждению во время трансплантации (кондиционирование, цитокиновые реакции, иммуноопосредованные повреждения). Кроме того, важную роль играют предшествующие недуги (ожирение, повышенное артериальное давление, дислипидемия, диабет) и др. [42].

При этом изменения функции сердечно-сосудистой системы, как правило, возникают до самой трансплантации по причине течения самого заболе-

вания (например, при мукополисахаридозе (МПС)), сопутствующих заболеваний (диабет, артериальная гипертензия, дислипидемии и др.) и воздействия химиопрепаратов, наиболее значимые из которых — антрациклины (например, доксо- или даунорубин), и тотального облучения тела (ТОТ) [41]. Определенное воздействие оказывают и высокие дозы циклофосфамида, в особенности при наличии иных predisposing факторов (например, при системном склерозе) [43]. Показано, что своевременная оценка рисков помогает предотвращать развитие серьезных жизнеугрожающих состояний [44].

Органы дыхания

Одним из наиболее страдающих органов при ТГСК являются легкие [45], которые подвергаются воздействию перед трансплантацией (инфекционные эпизоды у иммунокомпрометированных пациентов при первичных и приобретенных иммунодефицитах [46], изменения, характерные для конкретных заболеваний при дефектах метаболизма [28]), на фоне кондиционирования и в ПТП. В целом риск развития легочных осложнений у детей после ТГСК в 10 раз больше, чем у детей, сходных по возрасту и полу, даже через несколько лет после завершения лечения [47]. Изменения в легких могут протекать как постинфекционные процессы, изменения на фоне воздействия облучения и ХТ и как посттрансплантационные иммунологические осложнения [47]. Изменения могут быть obstructivными, рестриктивными или проявляться как нарушение диффузии, а иногда и как комбинация этих факторов.

Наиболее частым поздним эффектом в ответ на облучение и ХТ является развитие фиброза, наиболее часто он связан с ТОТ и применением бусульфана и блеомицина. С другой стороны, большое влияние на легкие может оказать хроническая РТПХ, которая проявляется в виде облитерирующего бронхолита и зачастую крайне трудно поддается лечению [48], в связи с чем требуется постоянно контролировать функцию легких для скорейшей диагностики возможных осложнений.

Желудочно-кишечный тракт

Как и другие поздние эффекты, осложнения, связанные с желудочно-кишечным трактом, обусловлены несколькими факторами, которые относятся к предтрансплантационному периоду, кондиционированию и ситуациям, возникшим после трансплантации. Помимо факторов перед трансплантацией, относящихся к ХТ или ЛТ, необходимо учитывать предшествующие инфекционные эпизоды, хирургическое лечение (пациенты с солидными опухолями), различные иммунологические осложнения (развитие посттрансфузионной РТПХ у пациентов с тяже-

лой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН)) и поражение, характерное для заболевания (например, пациенты с болезнью Крона, которым была выполнена ауто-ТГСК) [49, 50].

Необходимо сказать, что ряд исследователей отмечают, что, учитывая предтрансплантационное поражение, воздействие кондиционирования и РТПХ после ТГСК, риск поздних осложнений, связанных с желудочно-кишечным трактом, может встречаться в 4–5 раз чаще, чем у пациентов, не получавших трансплантации [51].

При миелоаблативных режимах (и в особенности при включении в кондиционирование облучения) может страдать ротовая полость [52]. Кроме того, необходимо принимать во внимание и факторы, предшествующие лечению основного заболевания, незрелость у пациентов с первичными иммунодефицитами, предрасположенность к дефектам слизистых у пациентов с анемией Фанкони, дефекты развития зубов у пациентов с МПС. Наиболее часто возникают изменения зубов и ксеростомия [52, 53].

Принимая во внимание период формирования постоянных зубов с 6 до 12 лет, любые терапевтические вмешательства в это время могут нести серьезные изменения зубов после лечения. К ним относятся: микродонтия, гиподонтия, изменение формы и дефекты эмали [54]. Основными повреждающими факторами являются химиопрепараты (алкилирующие агенты) и облучение, в особенности ТОТ. Кроме того, необходимо принимать во внимание изменения, связанные с мукозитами и колонизацией ротовой полости, что может способствовать развитию у этих детей кариеса [53].

Другим частым осложнением, связанным с воздействием как кондиционирования (облучение), так и посттрансплантационных осложнений (РТПХ, мукозиты), является ксеростомия, т. е. хроническая дисфункция слюнных желез, вызывающая постоянную сухость в ротовой полости [53]. Это состояние может вызывать не только риск различного рода инфекций, но и значимое снижение качества жизни [55].

Риск развития злокачественных новообразований ротовой полости описан в соответствующем разделе (см. «Вторые опухоли»).

Стриктуры могут затрагивать как пищевод, так и нижележащие отделы. Как правило, они связаны с инфекционными событиями (в частности, с развитием гастроэзофагельной рефлюксной болезни) или поражением РТПХ [56, 57]. Кроме того, в течение длительного времени после ТГСК у детей может наблюдаться нутритивная недостаточность, требующая активной коррекции с помощью энтеральной поддержки, условно разделяемой на несколько этапов: инициация терапии, основной этап и реабилитация [58].

Поражение печени может быть вызвано РТПХ, веноокклюзионной болезнью (ВОБ), токсичностью

и гепатотропными вирусами. Печеночная РТПХ является сегодня наиболее распространенным осложнением, ведущим к остаточным проявлениям в виде поздних эффектов, которые проявляются как поствоспалительный склероз и изменения внутрипеченочных желчных протоков [59]. В случае развития ВОБ у пациента на ранних этапах после ТГСК в поздней перспективе будут отмечаться гепатомегалия и дисфункция органа. К развитию ВОБ чаще всего приводит использование бусульфана, треоульфана, циклофосамида и кармустина [59]. В определенных случаях у ряда пациентов может фиксироваться очаговая гиперплазия, связанная с ВОБ. Однако ряд исследователей эти изменения связывают с воздействием облучения. В редких случаях у больных может протекать гепатит С, который после ТГСК способен вызвать развитие цирроза или портальной гипертензии, что требует повышенного внимания к таким пациентам [39]. Больные с длительным анамнезом гемотрансфузий имеют риск развития гемосидероза и требуют контроля состояния печени как перед и сразу после ТГСК, так и в отдаленном периоде [60].

Мочевыделительная система

Как и для ряда других органов, воздействие на почки связано непосредственно с трансплантацией и факторами, предшествующими ей. Перед ТГСК пациенты могут получать лечение не только нефротоксичными химиопрепаратами, среди которых ифосфамид, циклофосфамид и метотрексат, но и антибиотиками и противогрибковыми препаратами, оказывающими воздействие на почки [61]. Непосредственно с ТГСК связано воздействие на почки облучения при ТОТ, применение блокаторов кальциневрина и развитие гипертензии на фоне применения комбинированного посттрансплантационного лечения [62]. Описаны случаи повреждения почек, связанные с воздействием Т-клеточного механизма, когда воспалительные цитокины повреждают почки и приводят к тяжелой протеинурии и иногда почечной недостаточности [62]. Описаны редкие случаи развития инфекций почек (в особенности грибковых), которые приводили к летальным исходам [61].

Кожные покровы и костно-мышечная система

Кожа детей может значительно страдать после ТГСК в связи с воздействием химиопрепаратов, РТПХ и ЛТ [63], а также из-за особенностей ряда заболеваний (например, первичных иммунодефицитов) [64]. Кожа наиболее часто служит органом-мишенью для развития хронической РТПХ как у детей, так и у взрослых [65]. Под воздействием этого грозного иммунологического осложнения она может претерпевать различные изменения от склеродермии до ихтиоза, пойкилодермии и других вариантов проявления

хронического процесса. Не менее тяжелыми являются и осложнения, связанные с развитием контрактур суставов или стриктур ротовой полости и половых органов у девочек [63]. Особую группу детей составляют пациенты с ТКИН, у которых выше риск изменений кожи не только в связи с РТПХ, но и с развитием аутоиммунных заболеваний в ПТП [64]. Также у ряда пациентов с ТКИН может присутствовать тяжелое предтрансплантационное поражение кожи, которое в последующем будет способствовать развитию тяжелых изменений [66]. Также необходимо выделить отдельную группу пациентов с анемией Фанкони с высоким риском развития вторых опухолей кожи и слизистых [67].

Качество жизни пациентов может быть нарушено в связи с развитием алопеции, дистрофии ногтевых пластинок и витилиго. Также все больные и их родители (в особенности с анамнезом поражения кожных покровов) должны быть предупреждены о высоком риске развития злокачественных новообразований кожи [63].

Костная система детей может страдать как вследствие воздействия терапии до начала кондиционирования, самого кондиционирования и последствий трансплантации, так и из-за особенностей основного заболевания. Основным поздним осложнением, с которым сталкиваются до трети всех пациентов после ТГСК, является снижение плотности костной ткани [68]. Было показано, что основными рисками для развития этого состояния являются малый возраст пациентов или незрелость (например, в случае ТГСК при ТКИН), а, следовательно, низкие вес и показатель индекса массы тела, а также недостаток кальция [69]. Несомненное воздействие на развитие недостаточности костной ткани оказывает ХТ: блокаторы кальциневрина, высокие дозы метотрексата и преднизолона (дексаметазона) [70]. Имеются также работы, указывающие на изменения в костной ткани на фоне ЛТ (в частности ТОТ) [71].

Вторым основным осложнением, затрагивающим костную систему, является асептический некроз суставов, который встречается достаточно редко, но есть данные, что не все случаи диагностируются в полной мере. Наибольшему риску подвергаются дети в возрасте старше 5 лет, как правило, страдающие лейкозами и получавшие миелоаблативное кондиционирование и кортикостероиды, как до ТГСК, так и в контексте трансплантации [72].

Особое место занимают пациенты с МПС, особенно I типа – синдром Гурлера. Данные больные имеют различные выраженные дефекты костной системы до ТГСК, однако после трансплантации ситуация может улучшаться – ускоряется рост костей, а дефекты костной системы (кифоз, ацетабулярная дисплазия и др.) могут быть компенсированы хирургически

после успешно проведенной ТГСК [73, 74]. У многих пациентов после трансплантации может самостоятельно восстанавливаться подвижность суставов, но для этого требуется активная реабилитация. Важна и ранняя ТГСК, когда еще не наблюдается значимого костного дефицита [75].

Эндокринная система

Наиболее часто эндокринные нарушения после ТГСК представлены дисфункцией щитовидной железы, нарушением роста, ожирением, дислипидемией, диабетом и нарушением функции гонад [76].

Основным фактором в развитии гипотиреоза или гипертиреоза служит ТОТ, имеются данные о высоком риске развития узловых изменений в железе с последующей малигнизацией. Кроме того, ЛТ может приводить к фиброзным изменениям щитовидной железы [77]. Все это усугубляется в условиях большинства субъектов Российской Федерации как неблагоприятных регионов по дефициту йода [78].

Нарушения роста у пациентов с ТГСК чаще всего могут быть связаны с воздействием облучения, ХТ и действием РТПХ, а также применением кортикостероидов и нарушением нутритивного статуса [79]. Однако в ряде случаев это может быть обусловлено основным заболеванием (при ряде наследственно-обусловленных состояний). В настоящее время активно обсуждается вопрос о применении гормона роста у пациентов после ТГСК, однако его эффективность может быть снижена у больных, получивших ТОТ, и он повышает риск развития вторых опухолей [80]. ТОТ является основным фактором риска метаболического синдрома [81].

Функция половых желез может быть нарушена как до самой ТГСК, вследствие уже проводимой высокодозной ХТ либо ЛТ, или же в контексте самой трансплантации посредством введения алкилирующих агентов и препаратов, препятствующих сшиванию ДНК, а также проведения ТОТ [82]. Поражение гонад может проявляться задержкой наступления пубертата, постпубертатной гонадной недостаточностью и нарушением репродуктивной функции. Для восстановления репродуктивной функции после ТГСК актуальными и новыми для нашей медицины являются методы криоконсервации половых клеток пациентов (сперма у мальчиков, ткань яичников у девочек), которые пока активно еще не используются [20], но должны внедряться повсеместно.

Нервная система и психоэмоциональный статус

Для нервной системы и психоэмоционального статуса после ТГСК характерны выраженные изменения, связанные с нарушением функций. Так, в ПТП могут страдать функции, связанные с дефектом органов чувств [83]. Наиболее часто встречаются катаракта,

синдром сухого глаза и сенсорная тугоухость [84, 85]. До четверти пациентов после трансплантации могут развиваться помутнение задней капсулы хрусталика, которое тем не менее не приводит к потере зрения. Эти состояния, как правило, связаны с ТОТ, применением бусульфана и глюкокортикостероидов [83]. Синдром сухого глаза встречался в исследованиях не так часто и беспокоил 10–15 % пациентов после ТГСК с развитием кератоконъюнктивита [86]. Ухудшение слуха связывают с введением препаратов, препятствующих сшиванию ДНК, и высокими дозами облучения [87]. При этом отягощающим фактором является ранний возраст пациентов, а повторное облучение может приводить к развитию склеротических изменений и тубулярной дисфункции [88]. На фоне действия химиопрепаратов могут возникать полинейропатии, но они более характерны для раннего ПТП. При этом пациенты с серьезным дефицитом периферической нервной системы, полученным до ТГСК, должны проходить активную реабилитацию в ПТП.

Нейрокогнитивные расстройства после ТГСК носят крайне разнообразный характер и включают (но не ограничиваются) плохую концентрацию внимания, нарушение памяти и способности к обучению, нарушение поведения [89]. Наибольшему риску подвержены пациенты, получившие краниальное облучение, ТОТ и высокие дозы цитозара и метотрексата [90]. Негативным фактором служит ранний возраст пациентов (до 3 лет) [91]. Когнитивный дефицит может вызывать нарушение в психосоциальной сфере, что значительно снижает качество жизни больных за счет неуспешности в учебе, общественной изоляции и невозможности хорошего трудоустройства в результате всего этого [92]. Кроме того, пациенты после ТГСК часто жалуются на хроническую усталость, депрессию, болевой синдром и мысли о суициде [91].

Вторые опухоли

Как и после любого лечения с использованием ХТ и ЛТ, у всех пациентов, получивших ТГСК вне зависимости от диагноза, в анамнезе повышен риск развития вторых опухолей [93]. По современным представлениям, наиболее часто у детей возникают лимфопролиферативные заболевания, солидные опухоли и миелодиспластические синдромы (МДС) с возможной трансформацией в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) [94]. Первые, как правило, возникают достаточно рано, в первые 6–9 мес после ТГСК, но имеются данные и о поздних осложнениях, связанных с лимфопролиферацией [95]. Как правило, развитие таких лимфопролиферативных заболеваний связано с вирусом Эпштейна–Барр у пациентов после лимфодеплеции. У ряда пациентов отмечается развитие лимфом Ходжкина на фоне хронической РТПХ [96].

Риск развития злокачественных заболеваний у детей после ТГСК в течение 15 лет после трансплантации составляет около 10 % [97], а наиболее частыми формами опухолей являются рак кожи и ротовой полости (в особенности у пациентов с анемией Фанкони). Также встречаются злокачественные опухоли слюнных желез, мозга, печени, груди и костей. Отмечен больший риск вторых опухолей у пациентов с РТПХ [98].

Развитию МДС, как правило, подвержены пациенты после ауто-ТГСК стволовыми клетками периферической крови и в режиме тандемной трансплантации в связи с высокой степенью миелосупрессии [99].

Проблема терапии вторых опухолей после ТГСК является нерешенным вопросом детской гематологии-онкологии [1, 2, 10]. В зависимости от вида опухоли предполагаются различные варианты терапии — от хирургического лечения солидных новообразований ротовой полости при анемии Фанкони до экспериментальной терапии новыми таргетными препаратами для лейкозов [67]. Для эффективной профилактики состояний требуется постоянный контроль рисков по развитию вторых опухолей у пациентов после ТГСК в рамках специализированного центра.

Заключение

Показано, что поздние эффекты для пациентов после ТГСК являются крайне актуальной проблемой, которая затрагивает большинство органов и систем организма, и не только ухудшает качество жизни, но и может приводить к развитию тяжелых, а иногда и летальных осложнений. Осложнения возникают в разные сроки от ТГСК, но риск их развития сохраняется в течение всей жизни, что требует постоянной оценки. Причем для ряда осложнений риск тем выше, чем более длительный срок прошел с момента трансплантации [7].

Рост числа пациентов, которым по тем или иным показаниям выполнена ТГСК, а также внедрение новых методов трансплантации, в частности с лимфодеплецией, ставит новые научно-клинические задачи по внедрению для посттрансплантационных пациентов риск-адаптированного [9] алгоритма оценки поздних эффектов и последующей их коррекции. Алгоритм требует учета детей, получивших ТГСК как при гематологических-онкологических заболеваниях, так и при других недугах, должен контролировать все ПТП и быть актуальным для пациентов как в возрасте до 18 лет, так и для совершеннолетних, получивших ТГСК в детском возрасте.

Требуется гармонизация подходов к диагностике и коррекции самых распространенных у детей поздних эффектов [100], а также ситуаций, которые не имеют четких алгоритмов терапии, например эндокринных нарушений, снижения минерализации костной ткани, метаболического синдрома и др. В связи

с использованием у детей новых терапевтических агентов и методов обработки трансплантата на ведущие позиции выходит вопрос иммунореконституции и развития инфекций у детей-реципиентов ТГСК. Различные тяжелые (особенно вирусные) осложнения, связанные с поздней иммунореконституцией, могут носить жизнеугрожающий характер даже после 100-го дня от трансплантации.

Ранняя верификация поздних эффектов с последующей адекватной терапией и реабилитацией должны значимо уменьшить последующий вред здоровью, а иногда и угрозу жизни пациента. Неотъемлемой частью медицинской реабилитации после ТГСК являются лечебно-оздоровительная физическая культура (кинезиотерапия), психолого-социальная работа и образовательная программа (академическая реабилитация), причем объектом реабилитации является вся семья в целом, включая родителей пациента, его братьев и сестер, без чего невозможна эффективная социальная интеграция ребенка. Для детей после ТГСК важны комплексность, этапность, непрерывность, преемственность, индивидуальный подход или персонификация реабилитации с учетом диагностированных рисков. Учитывая, что трансплантацию получают дети различных возрастов, это требует учета их возрастных особенностей.

Наиболее остро сегодня стоит вопрос организации 2-го (ранний восстановительный этап) и 3-го (реабилитационный этап и этап диагностики и лечения поздних осложнений) этапов реабилитации для детей после ТГСК, учитывая большой объем диагностируемых поздних эффектов. Второй этап реабилитации для посттрансплантационных пациентов сегодня практически не проводится даже в ведущих центрах. Второй и 3-й этапы могут выполняться в ЛРНЦ «Русское поле» ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, в том числе и для лиц старше 18 лет, перенесших ТГСК в детстве [20]. Необходимо отметить, что реабилитационный потенциал для детей после ТГСК крайне высок, особенно для пациентов с незлокачественными заболеваниями.

Оценка поздних эффектов согласно факторам риска (таблица), их коррекция и реабилитация должны проводиться мультидисциплинарной командой специалистов, включающей врача-гематолога, имеющего подготовку в области ТГСК [20]. Команда должна оказывать медицинскую, педагогическую, психологическую и социальную помощь по преодолению последствий трансплантации [20, 21].

Таким образом, проблема поздних эффектов у детей, перенесших ТГСК, является крайне актуальной и требует риск-адаптированной стратегии наблюдения и лечения мультидисциплинарной командой специалистов на 2-м и 3-м этапах реабилитации с учетом всех описанных в статье поздних осложнений.

Наиболее часто встречающиеся поздние эффекты у пациентов после ТГСК, распределение по воздействию фактору (адаптировано из [7]) (начало)

Фактор	Поздний эффект
Предтрансплантационные риски	
Антрациклины	Сердечная недостаточность Развитие ОМЛ/МДС на фоне терапии
Блеомицин	Легочная токсичность
Цитарабин	Нейрокогнитивные нарушения Лейкоэнцефалопатия
Метотрексат	Нейрокогнитивные нарушения Лейкоэнцефалопатия Почечная токсичность Снижение минерализации костей
Кортикостероиды	Катаракта Снижение минерализации костей Аваскулярный некроз
Краниальное облучение	Нейрокогнитивные нарушения Лейкоэнцефалопатия Катаракта Аномалии лица и черепа Аномалии зубов, ксеростомия Дефицит гормона роста Гипотиреонизм, узлы в щитовидной железе Ожирение Ранний пубертат Опухоли головного мозга
Цитарабин	Нейрофиброматоз I типа
Облучение спинного мозга (в дополнение к вышеописанным осложнениям)	Сердечная недостаточность Сколиоз/кифоз, нарушения мышц и костей скелета
Кондиционирование	
Алкилирующие агенты	Катаракта (бусульфан) Фиброз легких (бусульфан) Почечная токсичность Патология мочепускающей системы Гонадная токсичность Развитие ОМЛ/МДС Опухоли мочевого пузыря
Эпиподфиллотоксины	Развитие ОМЛ/МДС на фоне терапии
Агенты, препятствующие сшиванию ДНК (препараты платины/тяжелые металлы)	Ототоксичность Почечная токсичность Гонадная токсичность

Наиболее часто встречающиеся поздние эффекты у пациентов после ТГСК, распределение по воздействию фактору (адаптировано из [7]) (окончание)

Фактор	Поздний эффект
ТОТ	Нейрокогнитивные нарушения Лейкоэнцефалопатия Катаракта Аномалии зубов Дефицит гормона роста Гипотиреонизм, узлы в щитовидной железе Легочная токсичность Гипоплазия ткани молочных желез Сердечная токсичность Почечная токсичность Дисфункция гонад Недостаточность сосудов матки Диабет Дислипидемия Нарушения костно-мышечного роста Вторые опухоли
ТГСК	Аномалии зубов Почечная токсичность Печеночная токсичность Снижение минерализации костей Аваскулярные некрозы Высокий риск вторых опухолей Снижение качества жизни Психосоциальные и поведенческие расстройства Нарушение умственного развития
Посттрансплантационные риски	
Хроническая РТПХ	Синдром сухого глаза Ксеростомия, аномалии зубов Легочная токсичность Развитие стриктур желудочно-кишечного тракта Развитие стриктур женской половой системы Изменения кожи и суставов Иммунодефицит Вторые опухоли (особенно кожи, ротовой полости, шейки матки и иммунной системы)
Ингибиторы тирозинкиназы	Задokumentированы случаи кардиотоксичности
Другие риски	
Трансфузии компонентов крови	Трансмиссивные инфекции (гепатит С, вирус иммунодефицита человека)

Высокая актуальность данного вопроса диктует необходимость создания и одобрения национальных клинических рекомендаций по поздним осложнениям

ТГСК, которые будут являться основой для совместной работы трансплантационных и реабилитационных центров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 909 с. [Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Hematopoietic stem cell transplantation in children. M.: Medical Information Agency, 2003. 909 pp. (In Russ.)].
2. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Дышлевая З.М. и др. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Опыт Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии на базе Российской детской клинической больницы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2007;6(4):29–35. [Skorobogatova E.V., Balashov D.N., Dyshlevaya Z.M. et al. Results of hematopoietic stem cells transplantation in children. Experience gained by the Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology at Russian Pediatric Clinical Hospital. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2007;6(4):29–35. (In Russ.)].
3. Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Цейтлин Г.Я. и др. Стратегия медико-психологической реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Онкогематология 2015;1(1):7–15. [Volodin N.N., Kasatkin V.N., Tseitlin G.Ya. Strategy of medical, psychological and social rehabilitation for children with haematological and oncological diseases. Onkogematologiya = Oncohematology 2015; 1(1):7–15. (In Russ.)].
4. Khandelwal P., Emoto C., Fukuda T. et al. A Prospective Study of Alemtuzumab as a Second-Line Agent for Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric and Young Adult Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(12):2220–5.
5. Bleyzac N., Cuzzubbo D., Rénard 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.
6. Baker K.S., Bresters D., Sande J.E. The burden of cure: long-term side effects following hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children. Pediatr Clin North Am 2010;57:323–42.
7. Chow E.J., Anderson L., Baker K.S. et al. Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology Group Report. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(5):782–95.
8. Armstrong G.T., Chen Y., Yasui Y. et al. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. N Engl J Med 2016;374(9):833–42.
9. Landier W., Bhatia S., Eshelman D.A. et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. J Clin Oncol 2004;22(24): 4979–90.
10. Baker K.S., Bhatia S., Bunin N. et al. NCI, NHLBI first international consensus conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: state of the science, future directions. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17:1424–7.
11. Neven B., Leroy S., Decaluwe H. et al. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. Blood 2009;113:4114–24.
12. Allewelt H., El-Khorazaty J., Mendizabal A. et al. Late Effects after Umbilical Cord Blood Transplantation in Very Young Children after Busulfan-Based, Myeloablative Conditioning. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(9):1627–35.
13. Armenian S.H., Sun C.L., Kawashima T. et al. Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). Blood 2011;118: 1413–20.
14. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers, Version 4.0. Monrovia, CA: Children's Oncology Group. Available at: <http://www.survivorshipguidelines.org>; 2013. Accessed November 1, 2015.
15. Dvorak C.C., Gracia C.R., Sanders J.E. et al. NCI, NHLBI/PBMTCC first international conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: endocrine challenges-thyroid dysfunction, growth impairment, bone health, & reproductive risks. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17:1725–38.
16. Majhail N.S., Rizzo J.D., Lee S.J. et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18:348–71.
17. Landier W., Wallace W.H., Hudson M.M. Long-term follow-up of pediatric cancer survivors: education, surveillance, and screening. Pediatr Blood Cancer 2006;46(2):149–58.
18. Mertens A.C., Yasui Y., Neglia J.P. et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2001;19(13):3163–72.
19. Casillas J., Oeffinger K.C., Hudson M.M. et al. Identifying Predictors of Longitudinal Decline in the Level of Medical Care Received by Adult Survivors of Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. Health Serv Res 2015;50(4):1021–42.
20. Сковорова Ю.В., Масчан А.А., Делягин В.М. и др. 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. [Skvortsova Yu.V., Maschan A.A., Delyagin V.M. The follow-up, diagnosis, and rehabilitation of patients in late periods following hematopoietic stem cell transplantation: Topical issues. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2014;1(2):13–8. (In Russ.)].
21. Румянцев А.Г., Володин Н.Н., Касаткин В.Н., Митраков Н.Н. Концепция медицинской, нейрокогнитивной и психологической реабилитации детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Вестник восстановительной медицины 2015;1(1):65–71. [Rumyantsev A.G., Volodin N.N., Kasatkin V.N., Mitrakov N.N. The concept of health, neuro-cognitive and psycho-social rehabilitation of children with oncohematological diseases. Vestnik vosstanovitelnoy mediciny = Journal of Restorative Medicine & Rehabilitation 2014;1(2):13–8. (In Russ.)].
22. Вашура А.Ю., Володин Н.Н., Румянцев А.Г., Цейтлин Г.Я. Влияние специальной терапии на показатели нутритивного статуса и осложнения в раннем периоде после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Вопросы практической педиатрии 2016;11(1):7–12. [Vashura A.Yu., Volodin N.N., Rumyantsev A.G., Tseitlin G.Ya. Influence of specialised therapy on the nutritional status parameters and complications in the early period after haemopoietic stem cell transplantation in children. Voprosy prakticheskoy pediatrii = Questions of Practical Pediatrics 2016;11(1):7–12. (In Russ.)].
23. Miano M., Cancedda R., Hartmann O. et al.; EBMT Paediatric Diseases Working Party. Survey on haematopoietic stem cell transplantation for children in Europe. Bone Marrow Transplant 2005;35 Suppl 1:S3–8.

24. Mazzolari E., Forino C., Guerri S. et al. Long-term immune reconstitution and clinical outcome after stem cell transplantation for severe T-cell immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(4):892–9.
25. Dodero A., Carniti C., Raganato A. et al. Haploidentical stem cell transplantation following a reduced-intensity conditioning regimen for the treatment of advanced hematologic malignancies: post-transplant CD8-depleted donor lymphocyte infusions contribute to improve T-cell recovery. *Blood* 2009;113:4771–9.
26. Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A. et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *Childhood Cancer Survivor Study*. *N Engl J Med* 2006;355(15):1572–82.
27. Burman J., Iacobaeus E., Svenningsson A. et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(10):1116–21.
28. Muenzer J., Fisher A. Advances in the treatment of mucopolysaccharidosis type I. *N Engl J Med* 2004;350:1932–4.
29. Balashov D., Shcherbina A., Maschan M. et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCR $\alpha\beta$ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(11):1955–62.
30. Fuji S., Kapp M., Einsele H. Challenges to preventing infectious complications, decreasing re-hospitalizations, and reducing cost burden in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol* 2012;49:10–4.
31. Sahin U., Toprak S.K., Atilla P.A. et al. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother* 2016;22(8):505–14.
32. Perkins J.L., Chen Y., Harris A. et al. Infections among long-term survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2014;120:2514–21.
33. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H. et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(10):1143–238.
34. Khalaf A.M., Hashim M.A., Alsharabati M. et al. Late-Onset Cerebral Toxoplasmosis After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Case Rep* 2017;18:246–50.
35. Carpenter P.A., Englund J.A. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood* 2016;127(23):2824–32.
36. Maertens J., Marchetti O., Herbrecht R. et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3–2009 update. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(5):709–18.
37. Asano-Mori Y., Kanda Y., Oshima K. et al. Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2008;83(6):472–6.
38. Shah D.P., Ghantaji S.S., Ariza-Heredia E.J. et al. Immunodeficiency scoring index to predict poor outcomes in hematopoietic cell transplant recipients with RSV infections. *Blood* 2014;123(21):3263–8.
39. Hsiao H.H., Liu Y.C., Wang H.C. et al. Hepatitis C transmission from viremic donors in hematopoietic stem cell transplant. *Transpl Infect Dis* 2014;16(6):1003–6.
40. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Клиническая трансфузиология – практическое пособие. М.: Геотар Медицина, 1997. 575 с. [Rumyantsev A.G., Agranenko V.A. Clinical transfusiology. Practical Benefit. M.: GEOTAR Medicina, 1997. 575 p. (In Russ.)].
41. Armenian S.H., Sun C.L., Vase T. et al. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease. *Blood* 2012;120:4505–12.
42. Chow E.J., Wong K., Lee S.J. et al. Late cardiovascular complications after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(6):794–800.
43. van Laar J.M., Farge D., Sont J.K. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs. intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *EBMT/EULAR Scleroderma Study Group*. *JAMA* 2014;311(24):2490–8.
44. Chow E.J., Chen Y., Kremer L.C. et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2015;33:394–402.
45. Liles A., Blatt J., Morris D. et al.; Children's Oncology Group. Monitoring pulmonary complications in long-term childhood cancer survivors: guidelines for the primary care physician. *Cleve Clin J Med* 2008;75:531–9.
46. Silva E.G., Paula C.R., de Assis Baroni F., Gambale W. Voriconazole, combined with amphotericin B, in the treatment for pulmonary cryptococcosis caused by *C. neoformans* (serotype A) in mice with severe combined immunodeficiency (SCID). *Mycopathologia* 2012;173(5–6):445–9.
47. Gower W.A., Collaco J.M., Mogayzel P.J. Jr. Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: non-infectious and long-term complications. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:225–33.
48. Uhrling H.H., Buchvald F., Heilmann C.J. et al. Bronchiolitis obliterans after allo-SCT: clinical criteria and treatment options. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(8):1020–9.
49. Rodríguez M.L., Martín M.M., Padellano L.C. et al. Gastrointestinal toxicity associated to radiation therapy. *Clin Transl Oncol* 2010;12:554–61.
50. Hawkey C.J. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Crohn's Disease: State-of-the-Art Treatment. *Dig Dis* 2017;35(1–2):107–14.
51. Castellino S., Muir A., Shah A. et al. Hepatobiliary late effects in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:663–9.
52. Effinger K.E., Migliorati C.A., Hudson M.M. et al. Oral and dental late effects in survivors of childhood cancer: a Children's Oncology Group report. *Support Care Cancer* 2014;22(7):2009–19.
53. Jensen S.B., Pedersen A.M., Vissink A. et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010;18:1039–60.
54. Selwitz R.H., Ismail A.I., Pitts N.B. Dental caries. *Lancet* 2007;369:51–9.
55. Dahlöf G., Wöndimu B., Barr-Agholme M. et al. Xerostomia in children and adolescents after stem cell transplantation conditioned with total body irradiation or busulfan. *Oral Oncol* 2011;47(9):915–9.
56. Kida A., McDonald G.B. Gastrointestinal, hepatobiliary, pancreatic, and iron-related diseases in long-term survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Semin Hematol* 2012;49(1):43–58.
57. McDonald G.B. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology* 2010;51:1450–60.
58. Qiao J., Huang Y., Xia Y. et al. Busulfan and cyclophosphamide induce liver inflammation through NLRP3 activation in mice after hematopoietic stem cell transplantation. *Sci Rep* 2015;5:17828.
59. Myers K.C., Dandoy C., El-Bietar J. et al. Veno-occlusive disease of the liver in the absence of elevation in bilirubin in pediatric patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(2):379–81.
60. Au W.Y., Lam W.M., Chu W.C. et al. A magnetic resonance imaging study of iron overload in hematopoietic stem cell transplant recipients with increased ferritin levels. *Transplant Proc* 2007;39(10):3369–74.
61. Jones D.P., Spunt S.L., Green D., Sprigate J.E. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:724–31.
62. Hingorani S.R., Seidel K., Lindner A. et al. Albuminuria in hematopoietic cell transplantation patients: prevalence, clinical associations, and impact on survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1365–72.
63. Martires K.J., Baird K., Steinberg S.M. et al. Sclerotic-type chronic GVHD of the skin: clinical risk factors, laboratory markers, and burden of disease. *Blood* 2011;118:4250–7.
64. Notarangelo L.D., Fischer A., Geha R.S. et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(6):1161–78.

65. Gassas A., Sung L., Dupuis A. et al. Acute gut GVHD in children: does skin involvement matter? *Bone Marrow Transplant* 2013;48(8):1129–32.
66. Barrett M.J., Buckley R.H., Schiff S.E. et al. Accelerated development of immunity following transplantation of maternal marrow stem cells into infants with severe combined immunodeficiency and transplacentally acquired lymphoid chimerism. *Clin Exp Immunol* 1988;72:118–23.
67. Wagner J.E., MacMillan M.L., Auerbach A.D. Hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia. In: Blume K.G., Forman S.J., Appelbaum F.R., eds. *Hematopoietic cell transplantation*. 3rd ed. Malden, MA: Blackwell Sciences, 2004. Pp. 1483–1504.
68. Petryk A., Polgreen L.E., Zhang L. et al. Bone mineral deficits in recipients of hematopoietic cell transplantation: the impact of young age at transplant. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:258–63.
69. Greer F.R., Krebs N.F. Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006;117:578–85.
70. Petryk A., Bergemann T.L., Polga K.M. et al. Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:899–905.
71. Le Meignen M., Auquier P., Barlogis V. et al. Bone mineral density in adult survivors of childhood acute leukemia: impact of hematopoietic stem cell transplantation and other treatment modalities. *Blood* 2011;118:1481–9.
72. Li X., Brazauskas R., Wang Z. et al. Avascular necrosis of bone after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:587–92.
73. Schmidt M., Breyer S., Löbel U. et al. Musculoskeletal manifestations in mucopolysaccharidosis type I (Hurler syndrome) following hematopoietic stem cell transplantation. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11(1):93.
74. Masterson E.L., Murphy P.G., O'Meara A. et al. Hip dysplasia in Hurler's syndrome: orthopaedic management after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop* 1996;16:731–3.
75. Ruble K., Hayat M.J., Stewart K.J., Chen A.R. Bone mineral density after bone marrow transplantation in childhood: measurement and associations. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1451–7.
76. Chow E.J., Liu W., Srivastava K. et al. Differential effects of radiotherapy on growth and endocrine function among acute leukemia survivors: a childhood cancer survivor study report. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:110–5.
77. Vogelius I.R., Bentzen S.M., Maraldo M.V. et al. Risk factors for radiation-induced hypothyroidism: a literature-based meta-analysis. *Cancer* 2011;117(23):5250–60.
78. Yaglova N.V., Sledneva Y.P., Yaglov V.V. Morphofunctional Changes in the Thyroid Gland of Pubertal and Postpubertal Rats Exposed to Low Dose of DDT. *Bull Exp Biol Med* 2016;162(2):260–3.
79. Ergun-Longmire B., Mertens A.C., Mitby P. et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3494–8.
80. Patterson B.C., Chen Y., Sklar C.A. et al. Growth hormone exposure as a risk factor for the development of subsequent neoplasms of the central nervous system: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2030–7.
81. Baker K.S., Chow E., Steinberger J. Metabolic syndrome and cardiovascular risk in survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:619–25.
82. Metzger M.L., Meacham L.R., Patterson B. et al. Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: guidelines for the assessment and management of female reproductive complications. *J Clin Oncol* 2013;31:1239–47.
83. Gurney J.G., Ness K.K., Rosenthal J. et al. Visual, auditory, sensory, and motor impairments in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation performed in childhood: results from the Bone Marrow Transplant Survivor study. *Cancer* 2006;106:1402–8.
84. Horwitz M., Auquier P., Barlogis V. et al. Incidence and risk factors for cataract after haematopoietic stem cell transplantation for childhood leukaemia: an LEA study. *Br J Haematol* 2015;168:518–25.
85. Grewal S., Merchant T., Raymond R. et al. Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2010;125:e938–e950.
86. Fahnehjelm K.T., Tornquist A.L., Olsson M., Winiarski J. Visual outcome and cataract development after allogeneic stem-cell transplantation in children. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:724–33.
87. Bertolini P., Lassalle M., Mercier G. et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:649–55.
88. Merchant T.E., Gould C.J., Xiong X. et al. Early neuro-otologic effects of three-dimensional irradiation in children with primary brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1194–207.
89. Kadan-Lottick N.S., Zeltzer L.K., Liu Q. et al. Neurocognitive functioning in adult survivors of childhood non-central nervous system cancers. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:881–93.
90. Willard V.W., Leung W., Huang Q. et al. Cognitive outcome after pediatric stem-cell transplantation: impact of age and total-body irradiation. *J Clin Oncol* 2014;32:3982–8.
91. Syrjala K.L., Artherholt S.B., Kurland B.F. et al. Prospective neurocognitive function over 5 years after allogeneic hematopoietic cell transplantation for cancer survivors compared with matched controls at 5 years. *Clin Oncol* 2011;29(17):2397–404.
92. Lajiness-O'Neill R., Hoodin F., Kentor R. et al. Alterations in Memory and Impact on Academic Outcomes in Children Following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Arch Clin Neuropsychol* 2015;30(7):657–69.
93. Danner-Koptik K.E., Majhail N.S., Brazauskas R. et al. Second malignancies after autologous hematopoietic cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:363–8.
94. Krishnan A., Bhatia S., Slovak M.L. et al. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood* 2000;95:1588–93.
95. Curtis R.E., Travis L.B., Rowlings P.A. et al. Risk of lymphoproliferative disorders after bone marrow transplantation: a multi-institutional study. *Blood* 1999;94:2208–16.
96. Rowlings P.A., Curtis R.E., Passweg J.R. et al. Increased incidence of Hodgkin's disease after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1999;17:3122–7.
97. Pole J.D., Darmawikarta D., Gassas A. et al. Subsequent malignant neoplasms in pediatric cancer patients treated with and without hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2015;50:721–6.
98. Waterman J., Rybicki L., Bolwell B. et al. Fludarabine as a risk factor for poor stem cell harvest, treatment-related MDS and AML in follicular lymphoma patients after autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(4):488–93.
99. Deol A., Abrams J., Masood A. et al. Long-term follow up of patients proceeding to transplant using plerixafor mobilized stem cells and incidence of secondary myelodysplastic syndrome/AML. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(8):1112–6.
100. Nieder M.L., McDonald G.B., Kida A. et al. National Cancer Institute-National Heart, Lung and Blood Institute/pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: long-term organ damage and dysfunction. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1573–84.

Перспективы использования экзосом опухолевых клеток в диагностике, мониторинге и терапии злокачественных заболеваний

М.В. Тихонова¹, А.И. Карачунский¹, В.И. Поспелов², С.А. Румянцев³, А.Г. Румянцев¹

¹ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ЗАО «Генетические технологии и анализы»; Россия, 105118, Москва, ул. Шоссе Энтузиастов, 25/18;

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Марина Валерьевна Тихонова dr.tihonova@list.ru

Разработка неинвазивных методов исследования экзосом, содержащих нуклеиновые кислоты и специфические белки опухолевых клеток для скрининга, ранней диагностики и мониторинга опухолевого роста является актуальной проблемой онкологии. Это важно как для первичной диагностики злокачественных заболеваний, так и для контроля метастатических процессов, являющихся ключевым моментом контроля латентных опухолевых стволовых клеток, вступающих в пролиферацию и приводящих к летальному исходу через годы и десятилетия после типирования первичной опухоли.

Экзосомы, выделенные из опухолевых клеток биологических жидкостей, злокачественных выпотов и дендритных клеток онкологических больных, являясь близкими копиями исходных клеток по рецепторам, белкам и нуклеиновым кислотам, обладают иммуномодулирующей активностью и могут презентировать антигены, стимулируя антиген-специфический Т-клеточный ответ. Терапевтический потенциал экзосом исследуется при инфекциях, возбудители которых персистируют в клетках иммунной системы (токсоплазмоз, туберкулез, тяжелый острый респираторный синдром), опухолях, аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что экзосомы, содержащие антигены опухолевых клеток, ингибируют рост опухоли за счет индукции Т-клеточного специфического иммунного ответа, приводя к регрессии опухоли у экспериментальных животных. Перенос результатов исследований терапевтической активности экзосом с мышей на человека невозможен из-за различий в иммунной системе человека и мыши. Вместе с тем, использование экзосом в I фазе клинических испытаний при различных онкологических заболеваниях показало, что терапия экзосомами безопасна, нетоксична, хорошо переносится больными, эффективно сочетается с колониестимулирующими факторами, индуцирует врожденный и адаптивный иммунный ответ, стабилизирует заболевание и обеспечивает выживание в долгосрочной перспективе для ряда пациентов. Имеются и противоположные данные о супрессивном воздействии экзосом на активность эффекторных клеток и, следовательно, возможности ускорения роста опухоли. Общая тенденция развития терапевтических исследований во многом повторяет опыт использования противоопухолевых вакцин и их взаимоотношения с химиотерапией и таргетной иммунотерапией злокачественных заболеваний.

Представленный обзор отражает диагностические и терапевтические опции экзосом опухолевых клеток и возможность их использования в мониторинге и лечении опухолевых заболеваний человека.

Ключевые слова: экзосомы опухолевых клеток, микроРНК экзосом, возможности диагностики, мониторинга и терапии онкологических заболеваний с использованием экзосом

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-40-45

Prospects of exosomes use of tumor cells in the diagnosis, monitoring and therapy of malignant diseases

M.V. Tikhonova¹, A.I. Karachunskiy¹, V.I. Pospelov², S.A. Rumyantsev³, A.G. Rumyantsev¹

¹Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia;

²Genetic technologies and analyzes; 25/18 Highway Enthusiasts, Moscow, 105118, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research
Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Development of non-invasive methods of studying of exosomes, containing nucleic acids and specific proteins of tumor cells for screening, early diagnostics and monitoring of tumor growth, is the actual problem of oncology. This is important both for primary diagnostics of malignant diseases and for control of metastatic processes, which are the key moment for control of latent tumor stem cells, starting the proliferation and leading to lethal outcome after years and decades after typing of primary tumor. Exosomes, extracted from the tumor cells of biological fluids, malignant exudates and dendritic cells of oncological patients, are the close copies of receptors, proteins and nucleic acids of initial cells, which have the immune modulating activity and able to represent antigens by stimulating of antigen-specific T-cells answer. Therapeutic

potential of exosomes studying now in case of infections, which pathogens persist in cells of immune system (toxoplasmosis, tuberculosis, severe acute respiratory syndrome), tumors, autoimmune and autoinflammatory diseases. Experimental data indicate that exosomes, containing antigens of malignant cells, inhibit tumor growth by induction of T-cell specific immune answer, leading to tumor regression in experimental animal models. Transferring of results of study of therapeutic activity of exosomes from mice to humans is impossible due to difference in immune system of human and mouse. However, usage of exosomes in phase I of clinical trials in different oncological diseases showed that therapy with exosomes is safe, non-toxic, well-tolerated, can effectively be combined with colony stimulating factors, inducing congenital and adaptive immune answer, stabilizing disease and provides prolonged surviving for a number of patients. There are also the opposite data on suppressive effect of exosomes on activity of effector cells and, therefore, possible acceleration of tumor growth. General tendency of development of therapeutic studies largely repeats experience of usage of anti-cancer vaccines and it's relationship with chemotherapy and target immune therapy of malignant disorders.

This review reflects diagnostic and therapeutic options of exosomes tumor cells and possibility of usage in monitoring and treatment of malignant disorders of human.

Key words: exosomes tumor cells, exosomal microRNAs, diagnostics, monitoring and therapy of oncological diseases using exosomes

Введение

Экзосомы являются мембранными везикулами, диаметром 30–100 нм, субфракцией внеклеточных везикул, которые секретируются всеми видами клеток во внеклеточное пространство [1]. Они содержат цитоплазму клеток, заключенную в липидный бислой с внешними доменами трансмембранных белков, подверженных контакту и воздействию внеклеточной среды и других клеток.

Образование микроэндосом начинается на клеточной цитоплазмической мембране или мембранах аппарата Гольджи с формирования холестерина-обогащенного островка и присоединения к нему клатрина и нескольких других белков, что обеспечивает втягивание участка мембраны и формирование микроэндосомы. В микроэндосоме, благодаря выворачиванию мембраны, наружная и внутренняя поверхность меняются местами [2]. В образовавшийся липидный мембранный пузырек могут проникать белки, предназначенные для переноса, но только в том случае, если они моноубиквитинированы, т. е. связаны с одной молекулой убиквитина. Особенно важна при этом убиквитин-лигаза 3 (НЕСТ Е3 лигаза), регулирующая трафик многих рецепторов, белков каналов и вирусных белков [3]. Микроэндосомы могут выходить из клеток в биологические жидкости и циркулировать в организме. В случае выхода из клеток они называются экзосомами.

В экзосомах содержатся белки, микроРНК (miR), ДНК и мРНК. Известно всего около 1000 представителей miR. Они регулируют в клетке работу около 80 % генов, кодирующих белки. В опухолевых клетках miR-регулируемые гены апоптоза, клеточного деления и дифференцировки определяют характер опухоли. Определен набор miR и их соотношение в экзосомах клеток, плазмы крови и других биологических жидкостях при раке легких, толстой кишки, яичника, молочной железы и др. [4]. Показано, что набор miR и их соотношение в экзосомах в сыворотке (плазме) крови соответствует таковому

в экзосомах опухолевых клеток у того же больного. Во многих опухолях имеет место повышенное содержание let7 miR, регулирующей Ras [5], miR-15, miR-16, регулирующей активность мРНК Bcl-2 [6], miR-21, miR-214.

Высокая концентрация экзосом опухолевого происхождения у больных с опухолями яичников соответствует поздней стадии, прогрессии заболевания или большей способности к метастазированию. При злокачественных опухолях концентрация экзосом в сыворотке крови выше, чем при доброкачественных образованиях в яичниках или у здоровых женщин. Так, при IV стадии опухоли яичника количество экзосом увеличилось в 50 раз по сравнению с нормой. Из 467 тестируемых miR в экзосомах были обнаружены 218 видов, из них 31 в повышенном количестве, 8 представителей miR были особенно гиперэкспрессированы [7].

Биологические эффекты экзосом

Экзосомы находятся в надосадочной жидкости клеточных культур и в различных биологических жидкостях. На данный момент они выделены из В-клеток, Т-клеток, дендритных, тучных, эпителиальных клеток и культур опухолевых клеток и даже тромбоцитов в сыворотке, моче, спинномозговой жидкости, грудном молоке, слюне, злокачественных выпотах и жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Присутствие экзосом в биологических жидкостях можно использовать в качестве биомаркеров при диагностике заболевания и работы в этом направлении ведутся под кодовым названием — «жидкая биопсия» [8, 9].

Экзосомы опухолевых клеток оказывают двоякий эффект на иммунную или, точнее, клеточную защиту организма от злокачественного новообразования. С одной стороны, опухолевые экзосомы, смешиваясь с Т-лимфоцитами *in vitro*, позволяют индуцировать более сильный противоопухолевый иммунитет, чем смесь дендритных клеток больного с лимфоцитами [10, 11]. Они попадают в моноциты — предшественни-

ки макрофагов, инфильтрирующих опухоли, и переносят опухолеспецифические антигены и мРНК. Опухолевые везикулы усиливают активность дендритных клеток, презентирующих антигены в своих экзосомах. Опухолевые экзосомы эффективней дендритной вакцины в создании противоопухолевого иммунитета и усилении синтеза фактора некроза опухолей, однако только в сочетании с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF). Например, инъекция экзосом из асцитной жидкости **опухолевого происхождения и GM-CSF вызывает противоопухолевый эффект при раке толстой кишки [12].**

Блокада на моноцитах CD44 отменяет секрецию экзосом дендритными клетками [13], поэтому гиалуронин или другие лиганды, связывающиеся с рецептором CD44, регулируют выход экзосом из моноцитов [14] и могут служить основой для разработки новой группы препаратов противоопухолевой защиты, влияющих на интенсивность выхода экзосом из дендритных клеток.

С другой стороны, нативные экзосомы опухолевого происхождения подавляют перенос экзосом из дендритных клеток в Т-лимфоциты [14]. В результате попадания опухолевых экзосом в цитотоксические Т-лимфоциты последние временно теряют специфическую цитотоксичность и синтезируют на опухолевой РНК опухолеспецифические антигены, чем помогают росту опухоли. Например, куркумин, подавляющий образование miR и влияющий на мРНК, отменяет супрессию лимфоцитов опухолевыми экзосомами [15]. miR опухолевых экзосом также способны перепрограммировать дифференцировку моноцитов в миелоидные клетки, вызывающие супрессию противоопухолевого иммунитета. Так, экзосомы, секретируемые клетками меланомы и рака толстой кишки, вовлечены в прогрессию опухоли именно за счет дифференцировки моноцитов в миелоидные иммуносупрессирующие клетки [16]. Эти клетки в свою очередь выделяют TGF-фактор, блокирующий противоопухолевые лимфоциты. Под действием опухолевых экзосом в Т-лимфоцитах провоцируется апоптоз. FAS-лиганд и TRAIL — компоненты экзосом, непосредственно вызывающие апоптоз.

При многих опухолях в состав эндосом входит активированный рецептор эпидермального ростового фактора EGFR [17], который переносится в окружающие клетки и усиливает рост всей опухолевой массы. Анализ EGFRvIII-мутантного белка и его мРНК в экзосомах плазмы крови или мочи больного может стать более надежным предикативным обоснованием в иммунотерапии злокачественных глиом. Было показано, что фенотип опухоли может переноситься через экзосомы с кровотоком и реализовываться в удаленных тканях. При этом измененные белки опухоли, содержащиеся в экзосомах, сразу же могут экс-

прессироваться в принявших их клетках, а miR модифицируют внутриклеточную регуляцию, воздействуя на генетический аппарат данных клеток [18].

Применение экзосом в диагностике злокачественных заболеваний и мониторинге латентных метастатических клеток

Уникальные возможности для диагностики злокачественных заболеваний и контроля эволюции остаточной опухоли [19] ограничены техническими трудностями выделения и молекулярного анализа таких наномасштабных и молекулярно-разнообразных молекул [20, 21]. Стандартным протоколом выделения экзосом является многоступенчатое ультрацентрифугирование, которое является трудоемким и занимает более 10 ч. Экзосомальный анализ проводится методами вестерн-блота, энзимсвязанного иммуносорбентного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) и масс-спектрометрии. Серия дальнейших процедур включает экзосомный лизис, изоляцию miR, синтез кДНК и проведение анализа с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. В дополнение ко всему, из-за своих небольших размеров зрелая miR до стадии синтеза кДНК должна быть удлинена с помощью специфического олигонуклеотида, такого как полиадеиновая кислота, чтобы гарантировать, что ее размер достаточен для обнаружения в продукте ПЦР. Поиск быстрых и недорогих методов обнаружения специфичных miR привел к разработке новых методов детекции с помощью олигонуклеотидного зонда [22] или микрожидкостной технологии на основе экзосомных микрочипов [23].

Экзосомы различного клеточного происхождения секвестрируют общий набор молекул, которые необходимы для их биогенеза, структуры и транспорта, а также компоненты, специфические для конкретного типа клеток, которые, предположительно, отражают биологическую функцию материнской клетки. В состав универсальных белков экзосом входят цитоплазматические белки, такие как тубулин, актин и актинсвязывающие белки, белки теплового шока Hsp70 и Hsp90 и тримерные G-белки, а также мембранные белки, такие как члены семейства тетраспанинов (CD9, CD63, CD81, CD82) [24], которые, как предполагается, участвуют в клеточной адгезии, активации, пролиферации и презентации антигена. В дополнение к консервативному набору белков функционирование экзосом определяется белками, специфическими для конкретного типа клеток, которые отражают специализированную функцию исходной, например опухолевой, клетки.

Липиды, которые содержатся на экзосомах, также соответствуют происхождению клетки, а большинство аналитических работ было проведено на экзосо-

мах, выделенных из опухолевых клеток, ретикулоцитов, тучных клеток, клеточных линий В-лимфоцитов и дендритных клеток человека [25]. Типичный липидный состав экзосом, выделенных из тучных клеток, включает лизофосфатидилхолин, сфингомиелин, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин, холестерин и диглицерид. Хотя большинство из этих липидов присутствует на экзосомах, изолированных из других типов клеток, их соотношения отличаются.

Подготовка экзосом для терапевтических целей

Учитывая, что экзосомы имеют размер в диапазоне от 40 до 100 нм, плотность в диапазоне от 1,13 до 1,21 г/мл и содержат белки, специфические для определенного типа клеток, процедуры их выделения для терапевтических целей были сфокусированы на технологиях, основанных на размере, плотности и биохимических свойствах. Как правило, экзосомы выделяют путем последовательного центрифугирования супернатанта клеточной культуры и жидкостей организма с целью удаления клеток и продуктов их распада, которое состоит из нескольких этапов. В начале проводится центрифугирование на малой скорости (300×g в течение 10 мин), с помощью которого удаляются мертвые клетки и крупные продукты апоптоза, а затем — центрифугирование на более высоких скоростях, которые в различных протоколах варьируются от 1000 до 20 000×g, с помощью которого удаляются большие везикулы и продукты клеточного распада. После заключительного центрифугирования на высокой скорости 60 000–100 000×g в течение более чем 1 ч образуется осадок, состоящий из внеклеточных везикул, в том числе экзосом. В некоторые протоколы включены этапы фильтрования (с использованием фильтров с размером пор 0,8 и 0,22 мкм) и вращения с целью удаления продуктов клеточного распада и других посторонних веществ. Однако результаты ультрацентрифугирования могут приводить к формированию осадка в пробирке, который может агрегировать экзосомы с другими везикулами, частицами, апоптозными тельцами или другими продуктами клеточного распада и мешать очистке. Кроме того, чрезмерное центрифугирование может привести к разрыву экзосом. Кроме того, используя плотность экзосом, их можно очистить от белковых агрегатов, апоптозных телец и нуклеосомных фрагментов с помощью флотации в градиенте плотности сахарозы. С помощью этой процедуры можно удалить примеси, которые по составу отличаются от экзосом. Однако с помощью данной технологии можно получить только гетерогенные экзосомы с микровезикулами, потому что имеющиеся на настоящий момент методики не позволяют отличить «экзосому» размером 50–100 нм от «микровезикулы» размером 50–200 нм. Эти про-

цессы приводят к варьированию степени изоляции начального количества экзосом [26, 27].

Несмотря на то, что данная отрасль науки развивается быстрыми темпами, качество и степень чистоты подготовки экзосом, которых можно достичь с помощью этих методов, не удовлетворяют общим критериям надлежащей производственной практики (GMP). Экзосомы, приготовленные с использованием данного метода, легко загрязняются белками среды и содержат только 5–25 % от начальной концентрации. В отличие от дифференциального центрифугирования, новый метод очистки экзосом степени чистоты для клинического применения (сGMP), выделенных из антигенпрезентирующих клеток (APC) с использованием ультрафильтрационных картриджей и насосов, особенно полезен для очистки экзосом из больших объемов (> 1 л) кондиционированной среды. Более конкретно: процесс ультрафильтрации осуществляется посредством использования тонковолокнистого картриджа NM WCO 500 кДа, который позволяет проникновение неагрегированных белков среды через поры мембраны, в то же время не пропуская агрегированные белки без существенных изменений состава и эффективности среды. Таким образом, удаление совместно очищаемых белков, таких как человеческий гаптоглобин и агрегаты альбумина, предотвращает нежелательный иммунный ответ на компоненты сыворотки. Кроме того, в ходе предыдущей совместной очистки с экзосомами, концентрации этих белков в конечном продукте могут быть выше, что делает его одним из важнейших аспектов очистки GMP-экзосом.

В другом методе выделения, основанном на биохимическом составе экзосом, используются магнитные микроносители, покрытые специфическими моноклональными антителами к белку, который, как известно, присутствует на мембране экзосом. Например, с помощью магнитных микроносителей, покрытых антителами, используя антитела против опухолеспецифических белков, удалось получить HER-2-экспрессирующие опухолевые экзосомы из культуральной надосадочной жидкости линии клеток аденокарциномы молочной железы и перитонеального выпота пациентки с раком яичников [28].

Применение экзосом в терапевтических целях

Экзосомы, секретируемые опухолевыми клетками, являются близкими копиями исходных клеток и с точки зрения их антигенности использование экзосом в иммунотерапии онкологических заболеваний является перспективным направлением. Например, экзосомы, выделенные из клеток меланомы, содержат высокоиммуногенные антигены *MelanA/Mart-1* и *gp100*, а те, которые секретируются при раке толстой кишки, экспрессируют *CEA* и *HER-2*. Это антигенное

содержимое характерно не только для экзосом, полученных *in vitro*, но также встречается и в микровезикулах (или фрагментах плазматической мембраны, размером от 50 до 1000 нм, почти всех типов клеток), выделенных из плазмы онкологических больных, а также является доказательством опухолевого происхождения этих органелл [14, 29]. Было продемонстрировано, что экзосомы, содержащие антигены опухоли, стимулируют CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, а экзосомы, полученные *in vitro* культивированием APC, введенные *in vivo*, способны индуцировать Т-клеточный ответ, приводя к ингибированию роста опухоли [30].

В I фазе клинических испытаний при онкологических заболеваниях у человека оценивалась эффективность пациент-специфических экзосом, выделенных дендритными клетками и нагруженных пептидами, полученными с помощью антигена опухоли (дексосом), для меланомы и немелкоклеточного рака легких. Было установлено, что иммунотерапия дексосомами является целесообразной, безопасной и приводит к индукции врожденного и адаптивного иммунного ответа, стабилизации заболевания и выживанию в долгосрочной перспективе для некоторых пациентов [29, 30]. Кроме того, было установлено, что экзосомы, выделенные из перитонеального выпота пациентов с колоректальным раком, являются безопасными, нетоксичными и хорошо переносимыми при использовании в качестве вакцины против рака, и в сочетании с GM-CSF могут эффективно индуцировать мощный карциноэмбриональный антиген-специфический противоопухолевый иммунитет у пациентов с поздней стадией колоректального рака [12]. Однако следует отметить, что потенциальный противоопухолевый эффект экзосом опухолевого происхождения все еще остается неясным, о чем свидетельствует и тот факт, что у онкологических пациентов с поздней стадией заболевания экзосомы, выделенные из опухоли, не оказывают эффективной иммуностимулирующей и противоопухолевой активности, несмотря на обильную выработку экзосом опухолевого происхождения. Кроме того, было продемонстрировано, что экзосомы опухолевого происхождения проявляют иммуносу-

прессивную активность, так, при непосредственном их введении наблюдалось ускорение роста опухоли у экспериментальных животных [31]. Было продемонстрировано, что экзосомы опухолевого происхождения непосредственно подавляют активность эффекторных Т-клеток или действуют на миелоидные клетки, модулируя их дифференцировку и функцию, как, например, в случае, когда экзосомы, выделенные из линий клеток меланомы и колоректальной карциномы, изменили дифференцировку моноцитов в дендритные клетки в сторону генерации супрессорных клеток, выделенных из супрессорных клеток миелоидного происхождения, и оказали TGF-опосредованное супрессивное действие на Т-клетки *in vitro* [12, 29, 30]. Изучение характеристик экзосом опухолевого происхождения и понимание их влияния на патогенез онкологических заболеваний необходимо для дальнейшего обсуждения использования их в комбинированной химиоэкзосомной терапии.

Заключение

Исследования биологии экзосом являются новой областью науки, и многое еще предстоит сделать, чтобы определить механизмы экзосомно-клеточной регуляции и обеспечить безопасное и эффективное использование экзосом в терапевтических целях. Экзосомы являются нетоксичными клеточными продуктами и хорошо переносятся больными. С расширением нашего понимания биологии экзосом расширится и диапазон принципов по созданию экзосом и экзосомальных конъюгатов, используемых при разработке иммунотерапевтических средств, вакцин и модуляторов ангиогенеза. Использование экзосом в качестве системы доставки лекарственных средств, по сравнению с уже существующими системами, также представляется перспективным из-за их небольшого размера, отсутствия токсичности и направленности действия, хотя загрузка экзосом лекарствами без ухудшения их биологических свойств остается весьма сложной задачей. Требуют изучения возможности использования экзосом в комбинации с химиотерапией и таргетной иммунотерапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simons M., Raposo G. Exosomes – vesicular carriers for intercellular communication. *Curr Opin Cell Biol* 2009;21(4):575–81.
2. Pisitkun T., Shen R.-F., Knepper M.A. Identification and proteomic profiling of exosomes in human urine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(36):13368–73.
3. Rotin D., Kumar S. Physiological functions of the HECT family of ubiquitin ligases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10(6):398–409.
4. Falcone G., Felsani A., D'Agnano I. Signaling by exosomal microRNAs in cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2015;34:32.
5. Johnson S.M., Grosshans H., Shingara J. et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. *Cell* 2005;120(5):635–47.
6. Cimmino A., Calin G.A., Fabbri M. et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(29):13944–9.
7. Taylor D.D., Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2008;110(1):13–21.
8. Simpson R.J., Lim J.W., Moritz R.L., Mathivanan S. Exosomes: proteomic insights and diagnostic potential. *Expert Rev Proteomics* 2009;6(3):267–83.
9. Keller S., Ridinger J., Rupp A.K. et al. Body fluid derived exosomes as a novel template for clinical diagnostics. *J Transl Med* 2011;9:86.
10. Baj-Krzyworzeka M., Szatanek R., Węglarczyk K. Tumor-derived microvesicles modulate biological activity of human monocytes. *Immunol Lett* 2007;113(2):76–82.
11. Viaud S., Ullrich E., Zitvogel L., Chaput N. Exosomes for the treatment of human malignancies. *Horm Metab Res* 2008;40(2):82–8.
12. Dai S., Wei D., Wu Z. et al. Phase I clinical trial of autologous ascites-derived exosomes combined with GM-CSF for colorectal cancer. *Mol Ther* 2008;16(4):782–90.
13. Iero M., Valenti R., Huber V. et al. Tumor-released exosomes and their implications in cancer immunity. *Cell Death Differ* 2008;15(1):80–8.
14. Mytar B.I., Siedlar M., Wołoszyn M. et al. Cross-talk between human monocytes and cancer cells during reactive oxygen intermediates generation: the essential role of hyaluronan. *Int J Cancer* 2001;94(5):727–32.
15. Zhang H.-G., Kim H., Liu C. et al. Curcumin reverses breast tumor exosomes mediated immune suppression of NK cell tumor cytotoxicity. *Biochim Biophys Acta* 2007;1773(7):1116–23.
16. Valenti R., Huber V., Iero M. et al. Tumor-released microvesicles as vehicles of immunosuppression. *Cancer Res* 2007;67(7):2912–5.
17. Woodman P.G., Futter C.E. Multivesicular bodies: co-ordinated progression to maturity. *Curr Opin Cell Biol* 2008;20(4):408–14.
18. Al-Nedawi K.I., Meehan B., Micallef J. et al. Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells. *Nat Cell Biol* 2008;10(5):619–24.
19. Ciesla M., Skrzypek K., Kozakowska M. et al. MicroRNAs as biomarkers of disease onset. *Anal Bioanal Chem* 2011;401(7):2051–61.
20. Malladi S., Macalinao D.G., Jin X. et al. Metastatic latency and immune evasion through autocrine inhibition of WNT. *Cell* 2016;165(1):45–60.
21. Pollard J.W. Defining metastatic cell latency. *N Engl J Med* 2016;375(3):280–2.
22. Lee H.J., Kim J.A., Kwon M.H. et al. *In situ* single step detection of exosome microRNA using molecular beacon. *Biomaterials* 2015;54:116–25.
23. He M., Crow J., Roth M. et al. Integrated immunoisolation and protein analysis of circulating exosomes using microfluidic technology. *Lab Chip* 2014;14(19):3773–80.
24. Wubbolts R., Leckie R.S., Veenhuizen P.T. et al. Proteomic and biochemical analyses of human B-cell derived exosomes. Potential implications for their function and multivesicular body formation. *J Biol Chem* 2003;278(13):10963–72.
25. Subra C., Laulagnier K., Perret B., Record M. Exosome lipidomics unravels lipid sorting at the level of multivesicular bodies. *Biochimie* 2007;89(2):205–12.
26. Lamparski H.G., Metha-Damani A., Yao J.Y. et al. Production and characterization of clinical grade exosomes derived from dendritic cells. *J Immunol Methods* 2002;270(2):211–26.
27. Gonzales P.A., Zhou H., Pisitkun T. et al. Isolation and purification of exosomes in urine. *Methods Mol Biol* 2010;641:89–99.
28. Koga K., Matsumoto K., Akiyoshi T. et al. Purification, characterization and biological significance of tumor-derived exosomes. *Anticancer Res* 2005;25(6A):3703–7.
29. Delcayre A., Le Pecq J.B. Exosomes as novel therapeutic nanodevices. *Curr Opin Mol Ther* 2006;8(1):21–38.
30. Viaud S., Théry C., Ploix S. et al. Dendritic cell-derived exosomes for cancer immunotherapy: what's next? *Cancer Res* 2010;70(4):1281–5.
31. Zitvogel L., Regnault A., Lozier A. et al. Eradication of established murine tumors using a novel cell-free vaccine: dendritic cell-derived exosomes. *Nat Med* 1998;4(5):594–600.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: перспективы и альтернативы, собственный опыт

В.П. Поп, О.А. Рукавицын

ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России;
Россия, 105229, Москва, Госпитальная площадь, 3

Контактные данные: Василий Петрович Поп vasiliyprop@mail.ru

Цель. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) используется для обеспечения возможности излечения злокачественных онкогематологических заболеваний, некоторых солидных опухолей и аутоиммунных заболеваний. Целью обзора является суммирование основных данных о развитии и перспективе ТГСК, изучении новых возможностей, а также развивающихся альтернативных технологиях, усиливающих эффективность противоопухолевого потенциала аллогенной ТГСК (алло-ТГСК), и одновременно уменьшающих риски ее тяжелых осложнений.

Основные положения. Алло-ТГСК как форма иммунотерапии способствует длительным ремиссиям, но все еще ограничена связанными с трансплантацией заболеваемостью и смертностью из-за токсических эффектов на организм, инфекционных осложнений и реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Разработаны различные методы, уменьшающие побочные эффекты ТГСК. Одними из основных достижений последнего времени явились успехи в гаплоидентичной трансплантации, которая на основе новых возможностей профилактики РТПХ не только стала доступна почти для всех подходящих пациентов, но и не уступает стандартной алло-ТГСК по эффективности и безопасности. Успешно внедряется алло-ТГСК после редуцированной интенсивности кондиционирования или немиелоаблативных режимов при лечении пожилых или ослабленных пациентов с распространенными стадиями гематологических злокачественных заболеваний. Показано, как новые технологии усиливают эффективность противоопухолевого потенциала алло-ТГСК, и одновременно уменьшают риски ее тяжелых осложнений. Представлен собственный опыт алло-ТГСК у 19 пациентов. В нашем исследовании показано, что алло-ТГСК не улучшила исход для рефрактерных/рецидивирующих пациентов с острыми лейкозами, но может быть с успехом использована в фазу ремиссии.

Выводы. Роль стволовых клеток в лечении гематологических и негематологических злокачественных заболеваний (а также некоторых аутоиммунных состояний) постоянно возрастает. Всесторонние знания о возможностях применения трансплантационных технологий, современных методах клеточной терапии гемобластозов позволяют уменьшить лекарственную токсичность и улучшить исходы пациентов.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, гаплоидентичная трансплантация, адоптивная иммунотерапия, Т- и НК-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, химерный антигенный рецептор, клеточная терапия

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-46-69

Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells: Perspectives and alternatives, own experience

V.P. Pop, O.A. Rukavitsyn

N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia; 3 Gospital'naya Area, Moscow, 105229, Russia

Rationale. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) providing possibility to cure malignant oncohematological diseases, selected solid tumors and autoimmune disorders. Aim of review is summarizing of major data on development and perspective of HSCT, studying of new possibilities and developing alternative technologies improving effectiveness of anti-leukemia potential of allogenic HSCT (allo-HSCT) and, at the same time, decreasing of risk of severe complications.

General statues. Allo-HSCT as a method of immunotherapy contributes prolonged remissions, but still limited transplant related morbidity and mortality due to toxic effects on body, infection complications and "graft-versus-host" disease (GvHD). Different methods decreasing side effects of HSCT have been developed. One of the major recent achievements are the successes in haploidentical transplants, which based on the new approaches of GvHD prophylaxis and became accessible almost for all suitable patients and do not concede of standard allo-HSCT on efficacy and safety. Allo-HSCT after reduced intensity conditioning or non-myeloablative conditioning for treatment of elderly or weakened patients with advanced stages of hematological malignant disorders have successfully implemented. It was shown how the new technologies enhancing effectiveness of anti-tumor potential allo-HSCT and simultaneously decreases the risks of severe complications. Own experience of allo-HSCT at 19 patients presented. It was shown in our study that allo-HSCT did not improved outcome for refractory/relapsing patients with acute leukemias, but can be successfully used in remission phase.

Conclusion. Role of stem cells in treatment of haematological and non-hematological malignant diseases (as well as some autoimmune disorders) continuously growing. Comprehensive knowledge on possibilities of usage of transplant technologies, modern methods of cell therapy of leukemias allows to decrease drug toxicity and improve the patients' outcomes.

Key words: *transplantation of hematopoietic stem cells, haploidentical transplantation, adoptive immunotherapy, T cell, NK cell, cytotoxic T lymphocytes, chimeric antigenic receptor, cell therapy*

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является процедурой, направленной на восстановление функции костного мозга (КМ) пациента, имеющего, как правило, заболевание системы крови или нарушение иммунной системы, посредством замены гемопоэтической системы мультипотентными гемопоэтическими стволовыми клетками (ГСК), полученными из КМ, периферической крови или пуповинной крови.

ГСК – наиболее примитивная клетка, 1/25 000–100 000 клеток КМ, способна к митотическому делению до 100 раз в течение своей жизни. Впервые понятие о стволовой клетке (от нем. *Stammzelle* – клетка-родоначальник, коренная, стволовая, племенная или порождающая клетка) как едином предшественнике всех форменных элементов крови стал активно использовать в 1909 г. выдающийся российский гистолог А.А. Максимов, который считается одним из главных создателей унитарной теории кроветворения [1]. По данным J. Abkowitz et al. (2002), количество ГСК у человека составляет от 11 200 до 22 400, из них одновременно готовыми для восполнения клеток крови являются около 1000 [2]. ГСК самообновляются каждые 25–50 нед, создавая 2 дочерние клетки, эквивалентные родительским и дифференцирующиеся в процессе гемопоэза в множество клеток крови (S. Catlin et al., 2011) [3]. Количество стволовых клеток увеличивается от рождения до подросткового возраста, после чего длительно поддерживается на уровне плато и уменьшается в пожилом возрасте. В 2014 г. были опубликованы (H. Holstege et al.) результаты исследования крови и тканей голландской женщины-долгожительницы (Хенрике ван Андель-Шиппер), которая скончалась в 2005 г. в возрасте 115 лет. Оказалось, что примерно 65 % клеток крови на момент смерти исследуемой вели свое происхождение всего от 2 ГСК, при этом одна из них произвела вторую [4].

После инфузии в кровяной ток ГСК в соответствии с «инстинктом дома» попадает в КМ и обладает свойством восстанавливать его функцию. ГСК идентифицируется как CD34⁺-клетка с дополнительными маркерами: C-kit/CD117, CD133, Lin- и др.

В зависимости от типа донора принципиально выделяют аутологичную ТГСК (ауто-ТГСК), при которой источник ГСК – сам пациент, и аллогенную ТГСК (алло-ТГСК), когда источником ГСК является донор. При этом, поскольку как кровь, так и КМ являются источниками ГСК, то понятие ТГСК, или «трансплантация стволовых клеток», заменило понятие «трансплантация КМ» (ТКМ) как более общий

термин для этой процедуры. В качестве источника стволовых клеток в последнее время активно применяется и пуповинная (плацентарная) кровь. Основными осложнениями алло-ТГСК являются реакция (болезнь) «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и отторжение (неприживление) трансплантата, а также инфекционные осложнения. В части случаев важное значение может приобретать синдром приживления трансплантата (комплекс клинических проявлений, обусловленных выделением различных биологических веществ в ходе восстановления нейтрофилов), который следует дифференцировать от острой РТПХ. Предпочтительным донором для алло-ТГСК остается HLA-идентичный сиблинг или полностью (10/10) HLA-совместимый неродственный донор (локусы A, B и C HLA I класса, конститутивно экспрессирующиеся на всех типах клеток, и сублокусы DRB1 и DQB1 HLA II класса, конститутивно экспрессирующиеся на гемопоэтических клетках, вовлеченных в презентацию антигена). Увеличение степени HLA-совместимости между донором и реципиентом является одним из наиболее важных путей для уменьшения риска посттрансплантационных осложнений, в частности РТПХ. Для уменьшения РТПХ определенно имеет значение также и совместимость по некоторым минорным антигенам, а также вновь открываемым антигенам.

Первые попытки лечения КМ (перорально) предпринимались еще в конце XIX века во Франции для пациентов с лейкозами и другими заболеваниями, которые, как считалось, связаны с нарушением гемопоэза (анемии, туберкулез). В 1891 г. такое лечение впервые назначали Ш. Броун-Секар и Ж. д'Арсонваль [5]. Первая внутривенная трансфузия КМ проведена в 1939 г. больной апластической анемией (АА) [6], а в 1940 г. – внутригрудная трансфузия КМ при АА [7].

Впервые аллогенная ТКМ (алло-ТКМ) выполнена в 1957 г. Э.Д. Томасом (США) 6 пациентам с острым лимфоидным лейкозом (ОЛЛ): после лучевой (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) проведена трансфузия КМ донора, однако впоследствии только у 2 больных выявлен трансплантат; при этом ни один из пациентов не прожил более 100 дней после трансплантации [8]. В Европе первым врачом, который в 1958 г. провел алло-ТКМ (от 180 до 300 мл) 5 пациентам, подвергшимся облучению в результате аварии в Институте ядерных исследований в Белграде, был Ж. Мате из Парижа (1 пациент умер от кишечных осложнений, 4 – выжили) [9]. Впоследствии появились сообщения, что доза облучения у этих пациентов не была миелоаблативной, а у реципиентов не выявлено признаков

приживления трансплантата. Следует отметить, что в то время HLA-типирование донора и реципиента не считали необходимым, а доноров подбирали только по системе АВ0, несмотря на проблемы иммунологической несовместимости донора и реципиента, которые стали решать только в конце 1960-х годов. В бывшем СССР инфузии костномозговой взвеси выполнялись также без особого успеха (кроме пациентов с АА, где донорами были близкие родственники), преимущественно в экспериментальных целях использовали с 60-х годов XX века (в Кирове и Ленинграде) [10]. Но первая HLA-идентичная аллогенная трансплантация взрослой пациентке с АА проведена в 1975 г. в Москве (клиника Института биофизики под руководством А. Баранова); несмотря на признаки восстановления гемопоэза из трансплантата донора-мужчины, больная умерла на 21-й день от кандидозного сепсиса [11].

Алло-ТГСК, помимо процедуры, призванной восстановить гемопоэз после его химиолучевой эрадикации, является в общем виде неселективным вариантом адоптивной иммунотерапии (от англ. *adoptive* — приемный), которая связана с переносом сопутствующих иммуноактивных Т-клеток, находящихся в трансплантате. Поскольку иммунный ответ после алло-ТГСК направлен не только против опухолевых клеток, то такой вид терапии имеет много побочных эффектов, что не подходит для пожилых и пациентов с высокой коморбидностью. Кроме того, препараты, направленные на профилактику РТПХ, могут ухудшать реакцию «трансплантат против лейкоза» (ТПЛ).

Основным ограничением алло-ТГСК остаются высокая смертность и значительная частота осложнений. Смертность в течение 100 дней после трансплантации составляет от 7 % после алло-ТГСК от HLA-совместимого родственного донора при острых лейкозах в ремиссии до 27 % для больных с рефрактерным острым лейкозом после трансплантации от неродственного донора [12]. Главными причинами смертности являются РТПХ (17 % — при ТГСК от HLA-совместимого родственного донора и 19 % — от HLA-совместимого неродственного донора) и инфекции (12 % — при ТГСК от HLA-совместимого родственного донора и 17 % — от HLA-совместимого неродственного донора).

Показания для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Среди основных показаний для ТГСК в 2014 г., по данным EBMT, были 4 группы заболеваний [13]. В 1-ю группу вошли лейкозы, в том числе первичный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), ОЛЛ и миелодиспластический синдром/миелопролиферативные заболевания (МДС/МПЗ): 11 853 трансплантации периферических гемопоэтических стволовых клеток (ТПГСК) (33 % всех ТГСК; из них 96 % были алло-

генными). Вторую группу составили лимфопролиферативные гемобластозы: неходжкинские лимфомы (НХЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), лимфома Ходжкина (ЛХ) и плазмоклеточные заболевания (преимущественно — множественная миелома (ММ)). При этих заболеваниях выполнено 20 802 ТПГСК (57 % всех ТПГСК; из них 11 % — аллогенные). Солидные злокачественные заболевания послужили показанием для ТПГСК в 1458 случаях (4 % ТПГСК, почти все аутологичные, кроме 3 %). ТПГСК также проводилась и при незлокачественных заболеваниях ($n = 2203$; 6 %), таких как аутоиммунные заболевания, первичные иммунодефициты, гемоглобинопатии, тяжелая АА и некоторых других; при этом ТПГСК была преимущественно аллогенной (88 %), кроме аутоиммунных заболеваний, при которых ауто-ТГСК выполнялись в 95 % случаев. Основные сведения о ТГСК в 2014 г. (по данным EBMT) представлены в табл. 1.

Тенденции в показаниях к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Согласно наблюдениям Европейской группы по ТКМ (EBMT), в 2014 г. выполнено 40 829 ТГСК у 36 469 пациентов, включая 16 946 (42 %) аллогенных и 23 883 (58 %) аутологичных трансплантаций в 656 центрах из 47 стран [13]. При этом количество трансплантаций (как ауто-ТГСК, так и алло-ТГСК) продолжает ежегодно увеличиваться, несмотря на некоторое замедление ауто-ТГСК в начале 2000-х после внедрения в клиническую практику иматиниба для лечения ХМЛ, а также выявления в середине 2000-х негативного влияния ауто-ТГСК на результаты лечения рака молочной железы (РМЖ) [15, 16]. Тем не менее в 2014 г. при РМЖ выполнено 36 трансплантаций (31 — ауто-ТГСК, 5 — алло-ТГСК). В США, по данным исследовательского центра по ТКМ (CIBMTR), в 2014 г. выполнено 19 862 трансплантации (11 392 — ауто-ТГСК и 8470 — алло-ТГСК). За период с 2006 по 2014 г. в мире (1516 центров из 75 стран) выполнен почти 1 млн трансплантаций: 553 350 (58 %) — ауто-ТГСК и 400 301 (42 %) — алло-ТГСК [17].

Следует отметить, что количество трансплантаций при ХЛЛ имеет тенденцию к уменьшению (на 18 %), что может быть связано с появлением новых ингибиторов киназ. Не наблюдается роста трансплантаций у больных ХМЛ и незначительный рост при ЛХ (3 %) что также объясняется внедрением в практику новых эффективных препаратов. В связи с недостаточной эффективностью трансплантации при солидных злокачественных новообразованиях количество ТГСК с 2010 г. уменьшилось с 1585 до 1458 (на 8 %). В то же время число алло-ТГСК при ОМЛ увеличилось на 31 % (в 1-й полной ремиссии (ПО) — на 37 %), а у пациентов с ОЛЛ — более чем на 17 % (в 1-й ПО — на 22 %). Почти на 24 % увеличилось количество

Таблица 1. Количество ТГСК, выполненных в 2014 г. при некоторых заболеваниях, в сравнении с 2010 г. (по [13, 14])

Заболевание	Алло-ТГСК, n (% от всех алло-ТГСК)		Ауто-ТГСК, n (% от всех ауто-ТГСК)		Всего ТГСК, n	
	2010	2014	2010	2014	2010	2014
ММ и другие плазмоклеточные заболевания	566 (4,6)	580 (3,4)	7835 (44,2)	10 421 (43,6)	8401	11 001
НХЛ	1068 (8,7)	1253 (7,4)	5463 (30,8)	6061 (25,4)	6531	7296
ЛХ	343 (2,8)	477 (2,8)	2087 (11,8)	2028 (8,5)	2430	2505
ХЛЛ	407 (3,3)	353 (2,1)	47 (0,3)	19 (< 0,01)	454	372
ОМЛ	3946 (32,1)	5734 (34)	516 (2,9)	383 (1,6)	4462	6117
ОЛЛ	2007 (16,3)	2455 (14,5)	86 (0,5)	89 (0,4)	2093	2544
Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ)	416 (3,4)	413 (3)	1 (< 0,01)	3 (< 0,01)	417	416
МДС или МДС/МПЗ	1434 (11,7)	1878 (11,8)	18 (0,1)	5 (< 0,01)	1452	1883
МПЗ	475 (3,9)	515 (3)	2 (0,01)	6 (< 0,01)	477	521
Тяжелая АА	499 (4,06)	617 (3,6)	1 (< 0,01)	3 (< 0,01)	500	620
Нейробластома	31 (0,3)	16 (< 0,01)	456 (2,6)	467 (2)	487	483
Герминогенные опухоли	1 (< 0,01)	0	350 (2)	306 (1,3)	351	306
Саркома Юинга	17 (0,14)	7 (< 0,01)	222 (1,3)	199 (0,8)	239	206
Саркомы мягких тканей	6 (< 0,01)	9 (< 0,01)	45 (0,3)	19 (< 0,01)	51	28

ауто-ТГСК при ММ, на 10,4 % – при НХЛ, а также алло-ТГСК при МДС/МПЗ – на 23 % и при тяжелой АА – на 19,5 %.

За последние годы в области ТГСК произошли значительные изменения. Они связаны с улучшением возможности поиска донора в связи с существенным увеличением ресурсов стволовых клеток от гаплоидентичных доноров и использованием пуповинной крови, совершенствованием стратегий кондиционирования, что позволило расширить показания для трансплантации, в том числе и для пожилых или пациентов с коморбидностью, а также уточнением места ТГСК в арсенале новых эффективных таргетных препаратов. Так, применение современных препаратов (леналидомид, карфилзомиб, помалидомид, даратумумаб и др.) для лечения ММ во многих случаях может предполагать отсрочку выполнения ауто-ТГСК до прогрессирования заболевания.

Основные показания для выполнения ТГСК в качестве лечебного метода при онкогематологических и некоторых других заболеваниях представлены в табл. 2 [18].

Тенденции в режимах кондиционирования при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Основная роль ХТ или комбинации ХТ и ЛТ, использующихся как режим кондиционирования для подготовки пациента к трансплантации, заключается в эрадикации остаточной опухоли и иммуносупрессии для предотвращения отторжения трансплантата. В некоторых случаях кондиционирование может профилактировать развитие РТПХ, являющейся серьезной проблемой, особенно у пациентов старшего возраста и пожилых. Одним из подходов для профилактики РТПХ стало удаление *ex vivo* из трансплантата Т-лимфоцитов (Т-клеточная деплеция). В то же время отсутствие острой и особенно умеренно выраженной хронической РТПХ часто сопряжено с повышенным риском рецидива. Идеальный режим кондиционирования должен иметь низкую токсичность и смертность, связанную с трансплантацией (ССТ), низкую частоту РТПХ, высокую степень эрадикации опухоли, предотвращение рецидива и способствовать хорошей иммунной реконституции после ТГСК. Традиционно

Таблица 2. Показания для трансплантации у взрослых (EBMT, A. Sureda et al., 2015) (начало)

Заболевание	Статус заболевания	Алло-ТГСК от сиблинга	Алло-ТГСК от хорошо совместимого неродственного донора	Алло-ТГСК от альтерна- тивного донора	Ауто-ТГСК
<i>Лейкозы</i>					
ОМЛ	ПО1 (низкий риск) ^a	КО/II	И/II	ОНР/II	КО/I
	ПО1 (промежуточный риск) ^a	С/II	КО/II	И/II	С/I
	ПО1 (высокий риск) ^a	С/II	С/II	КО/II	КО/I
	ПО2	С/II	С/II	КО/II	КО/II
	ПО3 (начинающийся рецидив)	С/III	КО/III	И/III	ОНР/III
	М3 (по FAB) с молекулярным персистированием (МРБ)	С/II	КО/II	ОНР/III	ОНР/III
	М3 (по FAB) с молекулярным ПО2	С/II	КО/II	ОНР/III	С/II
	Рецидив или рефрактерность	КО/II	КО/II	И/II	ОНР/III
ОЛЛ	Ph(-), ПО1 (стандартный риск) ^a	И/II	ОНР/II	ОНР/III	КО/III
	Ph(-), ПО1 (высокий риск) ^a	С/II	С/II	КО/II	ОНР/III
	Ph(+), ПО1	С/II	С/II	КО/II	КО/III
	ПО2 (начинающийся рецидив)	С/II	С/II	КО/II	ОНР/III
	Рецидив или рефрактерность	КО/II	И/II	И/II	ОНР/III
ХМЛ	1-я ХФ, неэффективность ИТК	С/II	С/II	КО/III	ОНР/III
	Фаза акселерации или > 1-й ХФ	С/II	С/II	КО/II	И/III
	Бластный криз	С/II	С/II	КО/II	ОНР/III
МДС	РА, РАМД, РАИБ I и II	С/II	С/II	С/II	ОНР/III
	Вторичный ОМЛ в ПО1 или ПО2	С/II	С/II	С/II	КО/II
	Более продвинутые стадии	С/II	С/II	С/II	ОНР/III
ХЛЛ	Факторы плохого прогноза	С/II	С/II	И/III	ОНР/I
<i>Лимфоидные злокачественные заболевания</i>					
ДВККЛ	ПО (промежуточный/высокий индекс IPI при диагностике)	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	КО/I
	Химиочувствительный рецидив, ≥ ПО2	КО/II	КО/II	И/III	С/I
	Химиочувствительный рецидив после неудачи ауто-ТГСК	С/II	С/II	КО/III	ОНР/III
	Рефрактерность	КО/II	КО/II	И/III	КО/II
ЛМК	ПО1	И/III	И/III	ОНР/III	С/I
	ПО/ЧО > 1, ранее без ауто-ТГСК	КО/III	КО/III	И/III	С/II
	ПО/ЧО > 1, ранее с ауто-ТГСК	С/II	С/II	КО/III	ОНР/II
	Рефрактерность	КО/II	КО/II	И/III	ОНР/II

Таблица 2. Показания для трансплантации у взрослых (EBMT, A. Sureda et al., 2015) (продолжение)

Заболевание	Статус заболевания	Алло-ТГСК от сиблинга	Алло-ТГСК от хорошо совместимого неродственного донора	Алло-ТГСК от альтернативного донора	Ауто-ТГСК
ФЛ	ПО1	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	И/II
	Химиочувствительный рецидив, $\geq$ ПО2	КО/III	КО/III	ОНР/III	С/II
	$\geq$ ПО2 после неудачи ауто-ТГСК	С/II	С/II	И/III	ОНР/III
	Рефрактерность	КО/II	КО/II	КО/III	ОНР/III
МВ	ПО1	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	И/II
	Химиочувствительный рецидив, $\geq$ ПО2	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	КО/II
	Факторы плохого прогноза	КО/II	КО/II	И/III	ОНР/III
ТКЛ	ПО1	КО/II	КО/II	ОНР/III	КО/II
	Химиочувствительный рецидив, $\geq$ ПО2	С/II	С/II	КО/III	КО/II
	Рефрактерность	КО/II	КО/II	КО/III	ОНР/II
Первичная ТКЛК	I–IIA стадии по EORTC/ISCL (начальные)	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III
	IIIB–IV стадии по EORTC/ISCL (распространенные)	КО/III	КО/III	И/III	ОНР/III
ЛХ	ПО1	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/I
	Химиочувствительный рецидив, ранее без ауто-ТГСК	И/III	И/III	ОНР/III	С/I
	Химиочувствительный рецидив, ранее с ауто-ТГСК	С/II	С/II	КО/III	КО/III
	Рефрактерность	И/II	И/II	И/III	КО/III
ММ		КО/I	КО/II	ОНР/III	С/I
AL-амилоидоз		КО/III	КО/III	ОНР/III	КО/II
Другие заболевания					
Приобретенная тяжелая АА	Вновь диагностированная	С/II	С/II (дети) КО/II (взрослые)	ОНР/III	NA
	Рецидив/рефрактерность	С/II	С/II	КО/II	NA
Приобретенная АА/ПНГ	Вновь диагностированная	С/II	КО/II	ОНР/III	NA
	Рецидив/рефрактерность	С/II	С/II	КО/II	NA
Гемолитическая ПНГ		ОНР/II	ОНР/II	ОНР/II	NA
Врожденная тяжелая АА	Анемия Фанкони	С/II	С/II	КО/II	NA
	Дискератоз	С/II	С/II	КО/II	NA
РМЖ	Адьювантная терапия, высокий риск, HER-2-негативный	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	КО/II
	Метастатический, химиочувствительный	И/II	И/II	ОНР/III	И/КО/II

Таблица 2. Показания для трансплантации у взрослых (EBMT, A. Sureda et al., 2015) (окончание)

Заболевание	Статус заболевания	Алло-ТГСК от сиблинга	Алло-ТГСК от хорошо совместимого неродственного донора	Алло-ТГСК от альтерна- тивного донора	Ауто-ТГСК
Герминогенные опухоли	2-я линия, высокий риск	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	КО/II
	Первично рефрактерные, 2-й и последу- ющий рецидивы	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	С/II
Рак яичников	Высокий риск/рецидив	И/II	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/I-II
Медуллобластома	Постоперационно, высокий риск	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	И/КО/III
Мелкоклеточный рак легкого	Ограниченный	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III	И/I-II
Саркома мягких тканей	Метастатическая	И/III	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/II
Семейство опухолей типа саркомы Юинга	Локально распространенные/метастати- ческие, химиочувствительные	И/III	ОНР/III	ОНР/III	КО/III
Почечно-клеточный рак	Метастатический, цитокинорефрактерный	И/II	И/II	ОНР/III	ОНР/III
Рак поджелудочной железы	Распространенный	И/III	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III
Колоректальный рак	Метастатический	И/III	ОНР/III	ОНР/III	ОНР/III
Рассеянный склероз		И/III	ОНР/III		КО/II
Системная склеро- дермия		И/III	ОНР/III		КО/II
Системная красная волчанка		И/III	ОНР/III		КО/II
Болезнь Крона		ОНР/III	ОНР/III		КО/II
Ревматоидный артрит		ОНР/III	ОНР/III		КО/II
Системные васкулиты		ОНР/III	ОНР/III		КО/II
Полимйозит-дермато- миозит		ОНР/III	ОНР/III		КО/II
ХВДП		ОНР/III	ОНР/III		КО/II
Оптиконефрит		ОНР/III	ОНР/III		КО/II
Цитопении		КО/II	КО/II		КО/II
СД 1-го типа		ОНР/III	ОНР/III		И/III
Рефрактерная целиа- кия 2-го типа		ОНР/III	ОНР/III		И/III

Примечание. КО — клиническая опция, может выполняться после тщательной оценки соотношения риск/польза для индивидуального пациента; И — исследовательский подход, необходимы дальнейшие клинические исследования для определения роли ТГСК; ОНР — обычно не рекомендуется (но возможно в клинических исследованиях); С — стандарт помощи, обычно показана для подходящих пациентов. I, II, III — уровни доказательности (по ASCO, ESMO). ПМЗ — промиелоцитарный лейкоз, МРБ — минимальная резидуальная болезнь, Ph — филадельфийская хромосома, ХФ — хроническая фаза, ИТК — ингибиторы тирозинкиназы, РА — рефрактерная анемия, РАМД — рефрактерная анемия с мультилинейной дисплазией, РАИБ — рефрактерная анемия с избытком бластов, ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома, ЛМК — лимфома из мантийных клеток, ЧО — частичный ответ, ФЛ — фолликулярная лимфома, МВ — макроглобулинемия Вальденстрема, ТКЛ — Т-клеточная лимфома, ТКЛК — Т-клеточная лимфома кожи, ПНГ — пароксизмальная ночная гемоглобинурия, ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулонейропатия, СД — сахарный диабет. Альтернативный донор = частично совместимый неродственный донор, донор пуповинной крови, гаплоидентичный донор. Хорошо совместимый неродственный донор = 10/10, 8/8, 9/10 (если частично несовместим по DQB1). ^a — риск основан на количестве лейкоцитов, цитогенетике и молекулярных маркерах при диагностике и времени до достижения ремиссии, согласно международным клиническим исследованиям.

для кондиционирования назначались супралетальные дозы с тотальным облучением тела (ТОТ) и химиопрепаратов с непрекращающейся токсичностью. Чем более интенсивен стандартный режим кондиционирования, тем больше будет противоопухолевый эффект, в то время менее интенсивный режим способствует уменьшению ССТ. Более миелоаблативный режим чаще выбирают при выражено агрессивных гемобластозах, а режимы со сниженной интенсивностью доз (РИК) и немиелоаблативные режимы могут быть предпочтительнее при индолентных заболеваниях. При изучении тенденций в клинических исследованиях алло-ТГСК наиболее изучаемым аспектом всех исследований закономерно оказались режимы кондиционирования [19].

Режимы кондиционирования могут иметь различные показания, базирующиеся на данных из клинических исследований, и в зависимости от интенсивности являются полностью миелоаблативными, РИК и немиелоаблативными (табл. 3). Различные режимы предполагают различное соотношение польза/риск для пациента.

Таблица 3. Примеры режимов кондиционирования при алло-ТГСК

Немиелоаблативные	РИК	Миелоаблативные
Flu/TBI	Flu/Bu/ATG	Cy/TBI
Flu/Cy	Flu/MEL	Bu/Cy
TBI	Flu/Mel/Campath	

Примечание. Flu — флударабин, TBI — ТОТ, Cy — циклофосфамид, ATG — антиtimoцитарный глобулин (АТГ), Mel — мелфалан, Bu — бусульфамид, Campath — алемтузумаб (кэмпас).

Так как большинство злокачественных заболеваний системы крови развивается в старшем и пожилом возрасте, когда у больного могут быть значимые сопутствующие заболевания, миелоаблативное кондиционирование с неприемлемой токсичностью может исключать применение алло-ТГСК у этой категории пациентов. Основания для более активного внедрения в практику методов с постепенным уменьшением интенсивности режимов кондиционирования появились после понимания, что донорский трансплантат оказывает иммунотерапевтический эффект против лейкоза, а трансплантация от сингенного донора (полностью генетически и иммунологически идентичный реципиенту однояйцовый близнец) менее эффективна для предотвращения рецидива заболевания, чем трансплантация от сиблинга (или сибса — родные брат или сестра — потомки одних родителей, но не близнецы), что используется в подходах адоптивной терапии — от инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ) до назначения Т-лимфоцитов с измененным химерным антигенным рецептором (ХАР Т-клеточная тера-

пия). В результате исследований было показано, что именно эффект ТПЛ (т. е., иммунологические реакции донорских клеток против опухолевых клеток) является ответственным за эффективность ТГСК. Кроме того, появились основания для уменьшения токсичности кондиционирования по результатам клинических исследований: показано, что циклофосфамид с бусульфамидом способствовали уменьшению ССТ и улучшению выживаемости без лейкоза при ОМЛ без необходимости назначать миелоаблативное ТОТ [20]. Миелоаблативное кондиционирование при алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ среднего возраста (40–60 лет) в 1-й полной ремиссии не показало преимуществ над менее интенсивными — таков вывод рабочей группы ЕВМТ на основании изучения исходов лечения 2974 больных (1638 получали миелоаблативные режимы и 1336 — РИК) из 214 центров [21]. Появление новых эффективных режимов с редуцированной токсичностью становится все более частым за последнее время. Применение РИК и немиелоаблативных режимов кондиционирования при алло-ТГСК позволяет не только уменьшить токсичность и ССТ, но и расширить показания для алло-ТГСК пациентам с коморбидностью или больным старшего возраста.

Подготовительные режимы с РИК при алло-ТГСК могут, так же как и миелоаблативные режимы, способствовать как приживлению трансплантата, так и эрадикации гемобластоза с гемопоэзом пациента [22]. Чем менее интенсивен режим кондиционирования, тем больше требований к выраженности эффекта ТПЛ, учитывая более высокую частоту рецидивов после РИК алло-ТГСК. Также после РИК алло-ТГСК наблюдается более частое отторжение трансплантата, в связи с чем целесообразно исследовать состояние донорского химеризма, особенно если в ранний срок после ТГСК сложно исключить недостаточность функции трансплантата, например, вследствие цитомегаловирусной (ЦМВ) или герпетической инфекции. ТГСК после немиелоаблативных режимов кондиционирования часто сопровождается длительным смешанным химеризмом, что требует его оценки в динамике, поскольку снижение его уровней может говорить о недостаточном приживлении трансплантата и необходимости изменений режима иммуносупрессии или необходимости ИДЛ.

Одним из эффективных РИК стал разработанный германскими исследователями комбинированный режим FLAMSA при ОМЛ и МДС высокого риска ($n = 75$, медиана возраста — 52,3 года) с последовательной циторедукцией (флударабин, цитарабин и амсакрин), после 3-дневного отдыха — РИК (ТОТ, АТГ и циклофосфамид) и профилактической ИДЛ (с +120-го дня, при отсутствии РТПХ) [23]. ПО отмечен у 66 (88 %) пациентов. При медиане наблюдения 35,1 мес 2-летняя общая выживаемость (ОВ) и выживаемость

без лейкоза были 42 % и 40 % соответственно. Исходы у больных с рефрактерностью или с комплексными цитогенетическими aberrациями были идентичными с таковыми у пациентов в лучших прогностических подгруппах. При изучении долгосрочных исходов терапии по протоколу FLAMSA у 46 пациентов показано (Z. Jedlickova et al., 2016), что 7-летняя ОВ была 67 %, а в контрольной группе ($n = 34$) — 31 % ($p < 0,001$) [24]. Рецидив отмечен у 22 % исследуемых и в 53 % случаев в контрольной группе. В последующем появился вариант режима FLAMSA, в котором ТОТ было заменено бусульфаном, что привело к улучшению результатов: в группе из 12 пациентов, которые его получили, не отмечено рецидивов [25].

Как показали мексиканские исследователи (O. Cantú-Rodríguez et al., 2007), назначение РИК (бусульфан, циклофосфамид и флударабин) возможно в амбулаторном режиме, при этом из 132 пациентов 103 (78 %) смогли завершить алло-ТГСК вне стационара, а оставшиеся 29 (22 %) больных были помещены в госпиталь из-за лихорадки, мукозита, острой РТПХ или других осложнений [26]. Кроме того, РИК способствует снижению частоты и тяжести РТПХ ($n = 301$; O. Cantú-Rodríguez et al., 2011) [27].

Для пациентов с распространенными стадиями гемобластозов ($n = 1092$), неспособными перенести высокоинтенсивные режимы кондиционирования из-за возраста, высокого индекса коморбидности или тяжелой предлеченности, R. Storb et al. (2013) предложили режим кондиционирования с минимальной интенсивностью (низкодозовое ТОТ ± флударабин), направленный на более точную оценку эффекта «трансплантат против опухоли» (ТПО) отдельно от влияния кондиционирования, а также выраженности РТПХ, не усиливаемой токсичностью кондиционирования [28]. Пятилетняя ОВ была от 25 до 60 % и зависела преимущественно от коморбидности, группы риска заболевания и РТПХ. РТПХ в старшей популяции больных была не более выраженной, чем у молодых пациентов, получавших миелоаблативные режимы. Выраженный эффект ТПО наблюдался при всех заболеваниях, кроме распространенного ОЛЛ. Хотя у реципиентов неродственного трансплантата ($n = 481$) РТПХ была более выраженной, чем при родственной трансплантации ($n = 611$), величина эффекта ТПО была сравнима в обеих группах. При этом более высокий уровень эффекта ТПО отмечен у пациентов, имевших хроническую РТПХ, а не острую. Большинство рецидивов были ранними, когда иммунная система была скомпрометирована и еще не развилась эффект ТПО. Смертность, связанная с рецидивом, за 5 лет составила 34,5 %, а не связанная с рецидивом — 24 % (как правило, она была обусловлена осложнениями, ассоциированными с РТПХ). В данном исследовании для профилактики РТПХ применяли

микофенолата мофетил и ингибитор кальциневрина (циклоспорин или такролимус). Для улучшения результатов лечения необходимы новые способы контроля ранней прогрессии заболевания сразу после алло-ТГСК и эффективной профилактики РТПХ.

В работе B. Gyurkocza et al. (2010) изучался немиелоаблативный подход (ТОТ 2 Гр ± флударабин) при алло-ТГСК у 274 пациентов с ОМЛ, медиана возраста — 60 лет [29]. Кумулятивная частота острой РТПХ II, III и IV степени за 5 лет составила 38, 9 и 5 % соответственно, а хронической — 44 %. Исходы алло-ТГСК от родственных и неродственных доноров были сходными. Пятилетний риск смертности, связанной с рецидивом/прогрессированием и не связанной с рецидивом, был 42 % и 26 % соответственно. Хроническая РТПХ была ассоциирована с более низким риском рецидива. То есть эффективность алло-ТГСК при немиелоаблативном кондиционировании зависела только от эффекта ТПЛ.

Среди подходов, способствующих уменьшению ССТ, помимо использования РИК и немиелоаблативных режимов кондиционирования, немаловажным является поддерживающая терапия, особенно профилактика ЦМВ-инфекции и инвазивного аспергиллеза, ставшие стандартом помощи.

Большое значение придается разработке и совершенствованию систем для индивидуальной оценки степени риска ССТ (например, с учетом коморбидности). M. Sorror et al. (2005) на основании изучения данных 1055 реципиентов алло-ТГСК (из них с немиелоаблативным кондиционированием — 294 пациента и аблативным — 761) была разработана шкала коморбидности для прогнозирования исходов после алло-ТГСК (табл. 4) [30].

В зависимости от количества баллов по шкале НСТ-СІ определяется прогноз 2-летней летальности, не связанной с рецидивом, и 2-летней ОВ после алло-ТГСК (табл. 5).

Для адекватного выбора режима кондиционирования перед алло-ТГСК, помимо коморбидности, необходимо учитывать множество факторов, связанных со степенью агрессивности гемобластоза, а также ответом на предшествующее лечение. С целью оценки вклада этих рисков в исход трансплантации P. Armand et al. (2012) на основе ретроспективного изучения 1539 пациентов, которым проведена алло-ТГСК (как с миелоаблативным кондиционированием, так и с РИК), разработали так называемый индекс риска заболевания — DRI (disease risk index), учитывающий информацию о заболевании (острые и хронические лейкозы, МДС, ММ, ЛХ, НХЛ, хронические МПЗ) — (ХМПЗ), группе риска (цитогенетика), а также о состоянии ремиссии перед трансплантацией [31]. На основании этого выде-

Таблица 4. Шкала коморбидности НСТ-СІ (Hematopoietic cell transplantation comorbidity index)

Сопутствующая патология	Определение	Баллы
Аритмии	Фибрилляция или трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла или желудочковые аритмии	1
Кардиальная патология	Ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или фракция выброса левого желудочка $\leq 50\%$	1
Воспалительные заболевания кишечника	Болезнь Крона или неспецифический язвенный колит	1
Диабет	Требуется терапии инсулинами или оральными гипогликемическими препаратами и не контролируется только диетой	1
Цереброваскулярные заболевания	Транзиторные нарушения мозгового кровообращения или инсульты	1
Психические расстройства	Депрессия/тревоги, требующие консультации психиатра и/или медикаментозного лечения	1
Заболевания печени	Хронические гепатиты, общий билирубин до 1,5 нормы или АЛТ/АСТ до 2,5 нормы	1
Ожирение	Индекс массы тела пациента $> 35 \text{ кг/м}^2$	1
Инфекции	Инфекции, требующие назначения антимикробной терапии после дня 0	1
Ревматические заболевания	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит, смешанные заболевания соединительной ткани или ревматическая полимиалгия	2
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	Требуется медикаментозного лечения	2
Умеренные/тяжелые нарушения функции почек	Уровень сывороточного креатинина более 2 мг/дл, либо необходимость диализа, либо трансплантация почки в анамнезе	2
Умеренные нарушения функции легких	DL CO и/или FEV ₁ 66–80 %, одышка при легкой физической активности	2
Солитарные опухоли в анамнезе	Лечение в любое время в анамнезе, за исключением немеланомных опухолей кожи	3
Патология клапанов сердца	За исключением пролапса митрального клапана	3
Тяжелые нарушения функции легких	DL CO и/или FEV ₁ $\leq 65\%$, одышка в покое или требующая оксигенотерапии	3
Умеренные/тяжелые нарушения функции печени	Цирроз печени, общий билирубин более 1,5 нормы или АЛТ/АСТ более 2,5 нормы	3

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; DL CO – диффузионная способность легких (по окиси углерода); FEV₁ – объем форсированного выдоха за 1 с.

Таблица 5. Прогноз летальности и ОВ [30]

Количество баллов по шкале НСТ-СІ	Двухлетняя летальность, не связанная с рецидивом, %	Двухлетняя ОВ, %
0	14	71
1–2	21	60
3 и более	41	34

лены 4 группы риска, существенно отличающиеся по 4-летней ОВ (от 64 % в группе низкого риска до 6 % в группе очень высокого риска) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) (от 56 % в группе низкого риска до 6 % в группе очень высокого риска),

несмотря на возраст, интенсивность кондиционирования, источник трансплантата или тип донора. В последующем индекс DRI был протестирован на значительно большей выборке ($n = 13\,131$) и уточнен (табл. 6), что позволяет использовать его в клинических исследованиях и при разработке новых режимов кондиционирования [32].

В работе J. Slack et al. (2013) при стратификации пациентов на основе индекса DRI изучалась эффективность РИК и алло-ТГСК у взрослых (18–69 лет) с гематологическими злокачественными неоплазиями ($n = 100$) с использованием флударабина, кармустина, мелфалана и кроличьего АТГ (FBM-A) [33]. Режим FBM-A оказался эффективным и безопасным

Таблица 6. Уточненный индекс DRI для алло-ТГСК
(по P. Armand et al., 2014)

Заболевание	Риск	Двухлет- няя ОВ, %
ЛХ (ПО), ХЛЛ (ПО, ЧО), ЛМК (ПО), индолентные НХЛ (ПО, ЧО), ОМЛ (БЦ, ПО), ХМЛ (ХФ)	Низкий	66
ХМЛ (распространенная фаза), ЛМК (ЧО), ХМПЗ (любая стадия), ОМЛ (ПрЦ, ПО), ОЛЛ (ПО1), Т-НХЛ (ПО, ЧО), ММ (ПО, ОХЧО, ЧО), агрессивные НХЛ (ПО, ЧО), МДС низкого риска с ПлЦ и ПрЦ (ранняя стадия и РС), ЛХ (ЧО), индолентные НХЛ (РС), ХЛЛ (РС)	Промежу- точный	51
Т-НХЛ (РС), ОМЛ (БЦ, РС), ЛХ (РС), МДС низкого (ПлЦ, РС) и высокого риска с ПрЦ (РС) и ПлЦ (ранняя стадия, РС), ОЛЛ (ПО2, ПО3), ОМЛ с ПлЦ (ПО) и с ПрЦ (РС), ЛМК (РС), ЛБ (ПО), ММ (РС)	Высокий	33
ХМЛ (бластный криз), ОЛЛ (РС), агрессивные НХЛ (РС), ОМЛ (ПлЦ, РС), ЛБ (ЧО, РС)	Очень высокий	23

Примечание. РС – распространенная стадия, БЦ – благоприятная цитогенетика, ПрЦ – промежуточная цитогенетика, ПлЦ – плохая цитогенетика, ОХЧО – очень хороший частичный ответ, ЛБ – лимфома Беркитта.

(острая РТПХ III–IV степени была у 8,1 %, хроническая – у 22 % больных за 2 года), а исходы алло-ТГСК, как оказалось, зависели только от индекса DRI, но не от возраста, пола, индекса коморбидности, типа донора или несовместимости по HLA.

При исследовании 459 пациентов после режима кондиционирования с минимальной интенсивностью оказалось, что низкое количество нейтрофилов в первые 3 нед после алло-ТГСК значительно увеличивало риск острой РТПХ и 5-летнюю смертность, не связанную с трансплантацией, но не было ассоциировано с риском рецидива [34]. Острая РТПХ ограничена преимущественно нарушениями со стороны кожи и кишечника, взаимодействующих с внешней средой посредством микробиома, нарушение которого может способствовать развитию реакции. Такое нарушение может быть связано с повторным и длительным применением антибиотиков широкого спектра действия у нейтропенических пациентов после циклической ХТ. Нейтропения и нарушенная микробиота могут приводить к провоспалительному состоянию с продукцией различных цитокинов (интерферон- γ , TNF- α , IL-1 и IL-6) и повышенной экспрессии HLA-DR и костимуляторных молекул не только на антиген-презентирующих клетках, но и на коже и кишечном эпителии, что становится мишенью для донорских Т-клеток и приводит в итоге к усилению манифестации РТПХ. При этом высокое количество лимфоцитов перед

трансплантацией было ассоциировано со снижением риска рецидива и общей смертности, но не с риском РТПХ или смертностью, не связанной с рецидивом. Это могло быть связано с возможным участием лимфоцитов в качестве посредников между антиген-презентирующими клетками хозяина, а в итоге – большее количество лимфоцитов приводило к более сильному эффекту ТПО. С другой стороны, поскольку количество лимфоцитов связано с интенсивностью предшествующей ХТ, направленной на редукцию опухолевой массы, низкий предтрансплантационный уровень лимфоцитов мог отражать химиорезистентность.

Возможности для РИК или немиелоаблативного кондиционирования улучшаются как с совершенствованием выбора перитрансплантационного вмешательства, так и новых методов поддерживающей терапии после алло-ТГСК. Так, немиелоаблативный режим кондиционирования BFR (бендамустин – изучался в эскалирующих дозах от 70 до 130 мг/м² в течение 3 дней, флударабин 30 мг/м² в течение 3 дней и ритуксимаб двумя дозами по 375 мг/м² и 1000 мг/м²) перед алло-ТГСК от совместимых сиблингов или неродственных доноров у пациентов с НХЛ ($n = 41$) и ХЛЛ ($n = 15$) продемонстрировал уменьшение миелосупрессии и РТПХ (I. Khouiri et al., 2014) [35]. Острая РТПХ II–IV степени встречалась в 11 %, а выраженная хроническая РТПХ – в 26 % (за 2 года). После медианы наблюдения 26 мес 2-летнего ОВ и ВБП были 90 % и 75 % соответственно. РИК на основе режима FCR (флударабин, циклофосфамид и высокие дозы ритуксимаба) для алло-ТГСК приводит к высокой частоте ПО, уменьшению рецидивов/прогрессирования и хорошей выживаемости у тяжело предлеченных пациентов с ФЛ (G. Laport et al., 2016) [36]. Для пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ЛХ ($n = 40$), в том числе и с рецидивами после ауто-ТГСК (77 %), а также получавших брентуксимаб ведотин перед алло-ТГСК (65 %), переносимость алло-ТГСК с РИК с гемцитабином, флударабином и мелфаланом была приемлемой (ССТ за 3 года – 17 %), а 3-летняя ОВ и ВБП были 75 % и 54 % соответственно [37]. РИК с децитабином, флударабином и ТОТ (2 Гр) перед алло-ТГСК при МДС, ХМЛ и ОМЛ индуцирует опухолеассоциированный антиген-специфический Т-клеточный ответ (M. Crujisen et al., 2016) [38]. Терапия ингибиторами тирозинкиназ до и после трансплантации при Ph(+)-лейкозах, особенно с достижением МРБ-негативности значительно улучшает результаты алло-ТГСК не только с ОЛЛ, но и в бластном кризе ХМЛ (H. Jiang et al., 2014) [39]. Назначение ибрутиниба после алло-ТГСК, выполненной больнымс рецидивом ХЛЛ ($n = 27$), способствовало усилению эффекта ТПЛ (переход смешанного химеризма в полный, достижение МРБ-негативности даже после прекращения приема ибрутиниба), а также отсутствию РТПХ (C. Ryan et al., 2016) [40].

Исследования, проводимые с режимами кондиционирования со сниженной интенсивностью, показали хорошую клиническую эффективность, что свидетельствует о наличии иммунного эффекта ТПО (или ТПЛ) вне зависимости от степени миелоабляции, одновременно уменьшая осложнения химиолучевой терапии. В перспективе возможно более таргетное кондиционирование для уменьшения токсичности традиционного кондиционирования при алло-ТГСК. Изучается возможность применения радиоиммункондиционирования с применением анти-CD20 (^{131}I -тозитумаб и ^{90}Y -ибритумаб) и анти-CD45 (на основе йода — ^{131}I , иттрия — ^{90}Y , висмута — ^{213}Bi и астата — ^{211}At) радиокоъюгатов для таргетной циторедукции опухолевых клеток перед алло-ТГСК. ^{131}I -анти-CD45-антитело в составе РИК с последующей алло-ТГСК показало хорошие результаты с приемлемой токсичностью при первичном исследовании как у пожилых (после 50 лет, $n = 58$), так и молодых (до 50 лет, $n = 15$) пациентов с распространенной стадией ОМЛ и МДС высокого риска [41, 42]. А. Chhabra et al. (2016) описали новую стратегию (пока только в эксперименте на мышах), при которой проводится иммунотерапевтическая предтрансплантационная элиминация ($> 99\%$) ГСК КМ хозяина посредством антител к с-Kit, а также к CD47 (для увеличения захвата ГСК фагоцитами), что позволяет значительно улучшить приживление донорских ГСК [43]. Кроме того, применение немиелоаблативного кондиционирования способствовало значительному снижению стоимости ТГСК в развивающихся странах [44, 45].

Улучшение доступности донорских гемопоэтических стволовых клеток

Доступность доноров для ТГСК в настоящее время улучшилась и благодаря повышенным возможностям сбора периферических ГСК методом афереза (вместо аспирации КМ из тазовых костей в условиях операционной). Перед аферезом периферических ГСК донору назначаются инъекции гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (G-CSF) с/без плериксафора — селективного обратимого антагониста CXCR4 хемокинового рецептора на стволовых клетках, нарушающего лиганд-рецепторное взаимодействие ГСК с фактором стромальных клеток SDF1, что приводит к освобождению ГСК. Эффективность мобилизации периферических ГСК для ауто-ТГСК повышается после предварительной ХТ. ГСК для ауто-ТГСК, как правило, криоконсервируются, а после того как пациент подготовлен к трансплантации, их оттаивают и реинфузируют. При алло-ТГСК аферез обычно выполняется в день трансплантации, поэтому ГСК могут быть трансплантированы без необходимости криоконсервации. Не менее 80 % аллогенных трансплантаций у взрослых старше 20 лет выполняются

с использованием периферических ГСК. По данным систематического обзора 9 рандомизированных клинических исследований ($n = 1521$), проведенных Кокрановским сообществом, ОВ пациентов после алло-ТГСК как при использовании периферических ГСК, так и ГСК КМ — не различалась [46].

Поскольку для большинства пациентов (около 70 %) выбор полностью совместимого донора (10/10) недоступен, они нуждаются в альтернативных донорах [47]. Возможности выбора альтернативного донора для выполнения алло-ТГСК для большинства больных стали более широкими. Под альтернативой понимают частично совместимого неродственного донора, гаплоидентичного родственного донора и трансплантацию пуповинных стволовых клеток. Обычно приемлемой альтернативой для частично совместимого неродственного донора является совместимость как минимум в 7/8 аллелей HLA-системы главного комплекса гистосовместимости (локусы A, B и C HLA I класса и сублокус DRB1 HLA II класса) при использовании типирования высокого разрешения [48]. При этом при наличии несовместимости более чем по одному из аллелей значительно возрастает риск ССТ по сравнению с полностью совместимым неродственным донором.

Гаплоидентичная трансплантация и профилактика реакции «трансплантат против хозяина»

При гаплоидентичной ТГСК (гапло-ТГСК) донором является HLA-гаплоидентичный родственник первой степени родства (родитель, сиблинг или ребенок), который частично совместим с пациентом, как минимум по одному из гаплотипов (совокупность аллелей на локусах одной хромосомы). Такой донор может быть доступен почти для всех пациентов. Исторически для гаплоидентичной трансплантации использовался только КМ, что приводило к неприемлемо высокому уровню летальной РТПХ и отторжения трансплантата, в связи с чем гапло-ТГСК изначально применялась в качестве терапии отчаяния с достаточно плохими результатами: высокая трансплантационная смертность (до 40 %), развитие тяжелой РТПХ, практически в половине случаев, и высокая вероятность отторжения трансплантата (более 15 %). Учитывая основную роль в развитии аллореактивности Т-лимфоцитов, для уменьшения этих рисков в дальнейшем появились методы Т-клеточной (или Т/В-клеточной) деплеции трансплантата *ex vivo*. Использовались различные методы, включая позитивную селекцию CD34⁺-клеток, но наилучшие результаты получены после удаления зрелых лимфоцитов с Т-клеточным рецептором $\alpha\beta$ (TCR $\alpha\beta$) в сочетании с CD19-деплецией В-лимфоцитов [49, 50]. При этом остающиеся в трансплантате TCR $\gamma\delta$ Т-лимфоциты имеют низкий риск инициирования РТПХ, но

одновременно оказывают анти-ЦМВ-, анти-Эпштейна–Барр (ЭБВ) вирусоспецифический и противоопухолевый ответы в сочетании с удалением CD19 В-клеток с целью профилактики ЭБВ-ассоциированного посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания (ПЛПЗ). Такой подход, чаще используемый в педиатрической практике, позволил существенно уменьшить риск РТПХ. По данным ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, вероятность первичного приживления трансплантата из периферических ГСК у пациентов с ОМЛ высокого риска ($n = 33$) от неродственных ($n = 20$) и гаплоидентичных ($n = 13$) доноров составила 100 %, кумулятивная частота острой РТПХ II–III степени – 39 %, хронической – 30 %, ССТ – 10 %, ОВ за 2 года – 67 % [51]. У взрослых TCR $\alpha\beta$ -деплегция также эффективна перед гапло-ТГСК, что продемонстрировано у 34 пациентов с острыми лейкозами: острая РТПХ III–IV степени была у 5,9 %, а хроническая – у 6,1 %, годовичная ОВ зафиксирована у 54 % пациентов [52].

Приживление трансплантата значительно повысилось после внедрения в практику, помимо Т-клеточной деплеции, назначения «мегадоз» стволовых CD34-клеток (медиана – 13,8 млн/кг массы тела пациента, по сравнению с 5 млн/кг, необходимыми для совместимой родственной или совместимой неродственной трансплантации) [53]. Еще одним из способов преодоления РТПХ стала обогащенная Т-клетками гапло-ТГСК в сочетании с интенсивной фармакологической иммуносупрессией, включая АТГ. В 2006 г. группа китайских исследователей (D. Lu et al.) показала, что ОВ при ТГСК от HLA-идентичных сиблингов ($n = 158$) и гаплоидентичных семейных доноров ($n = 135$) была сопоставимой [54]. Особенностью исследования стала интенсивная профилактика РТПХ (циклоспорин А, метотрексат и микофенолата мофетил, а группе, получившей гапло-ТГСК, дополнительно назначался АТГ) и комбинированный трансплантат, состоящий из стимулированных G-CSF как периферических ГСК, так и КМ донора (так называемый неманипулируемый КМ). Протокол для гапло-ТГСК получил название GIAC (от – G-CSF, назначаемый всем семейным донорам + интенсивная иммуносупрессия реципиенту (цитарабин, бусульфид, циклофосфамид, дериват ломустина Me-CCNU) + АТГ + комбинация периферических ГСК с КМ). В исследовании X. Huang et al. (2006) по протоколу GIAC гапло-ТГСК выполнена у пациентов с ОЛЛ, ОМЛ, ХМЛ и МДС ($n = 171$); при большой несовместимости по системе АВ0 проводилась деплегция эритроцитов [55]. Всем больным назначалась профилактика РТПХ (циклоспорин А, микофенолата мофетил и короткий курс метотрексата). Такой подход позволил без Т-клеточной деплеции (а наоборот – с повышенным содержанием Т-клеток) ограни-

чить частоту РТПХ, не превышавшую таковую при HLA-идентичной алло-ТГСК, и хорошего эффекта ТПЛ без отторжения трансплантата. В 2009 г. опубликованы обновленные положительные результаты этой группы по изучению GIAC гапло-ТГСК у 250 пациентов с острыми лейкозами (включая наблюдение за 117 больными из вышеуказанной работы) [56]. С целью улучшения результатов использования ГСК неманипулированного КМ итальянская группа в комплексной терапии, направленной на уменьшение РТПХ при гапло-ТГСК, назначала анти-CD25-антитело базиликсимаб, что позволило снизить частоту острой РТПХ до 29 %, а хронической – до 17 % [57].

Эффективным способом уменьшить не только степень РТПХ, но и риск рецидива при гапло-ТГСК, стала инфузия донорских Т-регуляторных CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-клеток (Tregs) совместно с традиционными Т-клетками (и CD34-клетками) с целью уменьшения антинеопластического иммунного ответа, что обеспечивает протективный эффект («эффект зонтика») Tregs для традиционных Т-клеток [58]. Только у 6 из 43 пациентов с острыми лейкозами высокого риска развилась острая РТПХ, а хронической РТПХ не отмечено ни у кого в этом исследовании. Следует отметить, что никакой другой посттрансплантационной терапии, направленной на профилактику РТПХ, не назначалось. Частота рецидивов была существенно меньше (у 2 из 41 больного при медиане наблюдения 46 мес), чем в группе исторического контроля.

Одной из новых изучаемых стратегий для улучшения исходов гапло-ТГСК является применение деплеции CD45RA наивных Т-клеток донора, что приводило к более быстрому приживлению трансплантата, отсутствию острой РТПХ, быстрой реконституции Т-клеток памяти, а также предотвращению инфекционной смертности, как показано в исследовании, включившем 17 тяжело предлеченных пациентов с гемобластомами [59].

NK-клетки являются важными эффекторными клетками врожденной иммунной системы, способными быстро убивать чужеродные и трансформированные клетки без предварительной иммунизации. Ингибирующие киллерную функцию рецепторы (KIR) NK-клеток обычно связывают молекулы MHC I класса собственных клеток, в то время как активация NK-клеток развивается, если KIR-рецепторы не находят свой лиганд (MHC-I) при контакте с клеткой. Применение аллореактивных донорских NK-клеток может значительно улучшить результаты лечения при гемобластомах, что продемонстрировано в некоторых исследованиях при ОМЛ и ММ [60, 61]. После алло-ТГСК NK-клетки атакуют преимущественно гемопоэтические клетки хозяина, а не другие ткани, являющиеся обычными мишенями Т-клеточной опосредованной РТПХ [62]. При этом аллореактивные

НК-клетки убивают и дендритные клетки хозяина, что предотвращает презентацию антигенов хозяина донорским Т-клеткам, т. е. это решающий шаг, инициирующий РТПХ. Инфузия донорских НК-клеток уменьшает также и риск рецидива заболевания, как показано на примере лечения ОМЛ. В последнее время активно изучаются возможности иммунотерапии гемобластозов и солидных опухолей донорскими НК-клетками без проведения собственно алло-ТГСК [63–65] или совместно с ауто-ТГСК — лечение рецидивирующей ММ [61].

Одним из наиболее многообещающих подходов к профилактике РТПХ у взрослых в настоящее время стал высокодозный циклофосфамид (50 мг/кг) в +3-й и +4-й дни после гапло-ТГСК с неманипулируемыми ГСК (в том числе и после немиелоаблативного режима кондиционирования — мини-гапло-ТГСК), обладающий способностью вызывать апоптоз активированных аллореактивных Т-клеток донора и реципиента [66]. При этом ГСК донора инактивируют циклофосфамид (за счет высокой концентрации в них альдегиддегидрогеназы). В крупном ретроспективном исследовании S. Ciurea et al. (2015) показали, что ОВ была одинаковой при лечении ОМЛ у взрослых после гапло-ТГСК ($n = 192$), в программу профилактики РТПХ которой входил посттрансплантационный циклофосфамид (ПТЦ), и HLA-совместимой неродственной (8/8) трансплантации ($n = 1982$) с традиционной профилактикой РТПХ [67]. В группе, получавшей ПТЦ, не выявлено случаев ЭБВ-ПЛПЗ в течение первого года наблюдения. Использование немиелоаблативного кондиционирования при гапло-ТГСК с последующей ПТЦ-профилактикой РТПХ у 372 пациентов также показало сходные с предыдущими результаты с низким уровнем РТПХ, а риск рецидива был сравним с таковым при HLA-совместимой неродственной ТГСК [68]. Подход с ПТЦ позволил успешно преодолеть значительную степень различий по белкам HLA у доноров при мини-гапло-ТГСК у 185 пациентов с гематологическими заболеваниями (в 159 случаях различия затрагивали 3 или 4 HLA-антигена) без ухудшения исходов трансплантации [69]. Следует отметить, что после применения ПТЦ для профилактики РТПХ при гапло-ТГСК в исследовании 785 пациентов не отмечена также и ЭБВ-ПЛПЗ [70]. Сравнительное исследование (A. Ruggeri et al., 2016) эффективности профилактики РТПХ после гапло-ТГСК у взрослых больных ОМЛ при назначении ПТЦ ($n = 193$) или АТГ ($n = 115$) убедительно продемонстрировало не только меньшую частоту РТПХ после ПТЦ в сравнении с АТГ, но и лучшую выживаемость без лейкоза и безрецидивную выживаемость, а также более низкую смертность, не связанную с рецидивом [71]. При мини-гапло-ТГСК остается проблема повышенного рецидивирования (при на-

значении ПТЦ в +3-й и +4-й дни), которая может быть связана с элиминацией эффекта ТПЛ после ПТЦ или с немиелоаблативным режимом кондиционирования. При ретроспективном изучении (ЕВМТ, 2016) влияния миелоаблативных режимов кондиционирования ($n = 425$) против РИК ($n = 271$) при гапло-ТГСК у больных ОМЛ высокого риска или ОЛЛ с профилактикой РТПХ на основе ПТЦ не отмечено различия в частоте РТПХ или ОВ [72].

Продолжается изучение возможных более адекватных вариантов назначения ПТЦ, в том числе включая стандартные препараты для профилактики РТПХ. Так, A. Raiola et al. (2013) ПТЦ назначали в +3-й и +5-й дни, а со дня 0 дополнительно назначали циклоспорин А и микофенолата мофетил, что привело к хорошему приживлению трансплантата и очень низкому уровню острой и хронической РТПХ при стандартном риске рецидивов [73]. В Санкт-Петербурге в клиническом исследовании (О. Пирогова и др., 2016; NCT02294552) для профилактики РТПХ после алло-ТГСК от неродственного донора с использованием периферических ГСК назначение такролимуса и микофенолата мофетила, помимо ПТЦ, продемонстрировало хорошую эффективность у 110 взрослых пациентов [74]. Изучается также эффективность более низких доз циклофосфамида для профилактики РТПХ.

D. Grosso et al. (2011, 2015) разработали новый обнадеживающий 2-ступенчатый подход к миелоаблативной гапло-ТГСК гемобластозов с РИК, способствующий снижению смертности, не связанной с рецидивом, и улучшающий ОВ [75, 76]. Двадцать восемь пациентов с ранней стадией заболевания раздельно получили лимфоидную и миелоидную порцию трансплантата. Донорам проводили аферез 2×10^8 /кг CD3⁺-клеток, затем они 5 дней получали G-CSF, после чего выполнялся сбор CD34⁺ ГСК (с позитивной селекцией CD34⁺ ГСК и минимумом CD3⁺-клеток в трансплантате). Реципиент после ТОТ (фракционно, всего 12 Гр) получал ИДЛ, а через 2 дня — циклофосфамид (60 мг/кг/день, 2 дня). Миелоидная порция трансплантата назначалась через 24 ч после окончания циклофосфамида. С –1-го дня проводилась профилактика РТПХ (микофенолата мофетил и такролимус). С +1-го дня назначался G-CSF. Двухлетняя частота РТПХ I–IV и III–IV степени составила 39,3 % и 3,6 % соответственно. Ни один пациент не умер от РТПХ или инфекции, но у 6 развился рецидив, из них 5 умерли. Двухлетняя выживаемость, свободная от заболевания, была 74 %, а 2-летняя ОВ — 77,3 %.

Интересным вариантом профилактики и лечения РТПХ является назначение руксолитиниба, блокирующего работу JAK1/2 киназ, и обычно применяемого при лечении ПМФ. Руксолитиниб также вызывает супрессию многих провоспалительных цитокинов

(IL-1 β , IL-6, IFN- λ , TNF- α) и дендритных клеток, которые значительно повышены при РТПХ [77–79]. Кроме того, этот препарат нарушает активацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток через сигнальный путь STAT и повышает количество FoxP3⁺ Tregs, что также уменьшает клинические проявления РТПХ [80, 81]. В Санкт-Петербурге проводится клиническое исследование совместной эффективности руксолитиниба и ПТЦ для профилактики РТПХ при алло-ТГСК у больных миелофиброзом (NCT02806375) [82]. Руксолитиниб был также весьма эффективен при рефрактерной к кортикостероидам острой и хронической РТПХ при исследовании 95 пациентов после алло-ТГСК: общий ответ (ОО) составил 81,5 % при острой РТПХ и 85,4 % — при хронической [83]. Перспективным направлением для снижения риска РТПХ оказалось назначение гипометилирующего агента азацитидина в раннем посттрансплантационном периоде (в среднем на +40-й день), а количество курсов терапии было обратно пропорционально риску развития РТПХ [84]. Кроме того, азацитидин (в сочетании с ИДЛ) улучшал лечение рецидива у больных ОМЛ, с МДС или миелопролиферативным синдромом [85, 86], а также приводил к усилению реакции ТПЛ за счет увеличения уровня Treg [87].

J. Koreth et al. (2012) для профилактики РТПХ при HLA-частично совместимой неродственной трансплантации с РИК у 45 пациентов с успехом применили короткий курс бортезомиба в дни +1, +4 и +7 после инфузии периферических ГСК совместно с такролимусом и метотрексатом, на фоне которого острая РТПХ II–IV степени за 180 дней составила 22 %, а хроническая годовичная РТПХ — 29 % [88].

В качестве профилактики РТПХ при гапло-ТГСК также стала использоваться котрансплантация мезенхимальных стволовых клеток, которые обладают иммуномодулирующим эффектом и способствуют приживлению трансплантата, уменьшают частоту РТПХ, ускоряют восстановление лимфоцитов и уменьшают риск отторжения трансплантата [89–92]. В то же время количество таких клеток, полученных от донора, недостаточно для клинического использования, что требует культивирования мезенхимальных клеток *in vitro* с возможным нарушением их свойств.

Новые методы профилактики РТПХ привели к значительному улучшению результатов гапло-ТГСК, а степень различия по белкам HLA-системы между донором и реципиентом уже не рассматривается фактором риска или плохого прогноза после гапло-ТГСК. Более того, результаты ретроспективных анализов демонстрируют сходную выживаемость пациентов после гапло-ТГСК (без Т-клеточной деплеции, неманипулируемыми ГСК) и HLA-совместимой родственной или HLA-совместимой неродственной алло-ТГСК. Так, в работе A. Di Stasi et al. (2014) не вы-

явлено существенной разницы в исходах гапло-ТГСК ($n = 32$, 14 %) и HLA-совместимой (10/10) родственной ($n = 87$, 38 %) или неродственной ($n = 108$, 48 %) алло-ТГСК у больных ОМЛ и с МДС [93]. По данным A. Raiola et al. (2014), гапло-ТГСК ($n = 92$) была сравнима по результатам с трансплантацией от донора — HLA-идентичного сиблинга ($n = 176$), а выживаемость после неродственной трансплантации пуповинной крови ($n = 105$) уступала таковой при гапло-ТГСК [94]. У детей с ОЛЛ высокого риска ($n = 129$) исходы гапло-ТГСК также были не хуже, чем у получивших трансплантацию пуповинной крови [95]. Сравнимые с литературными данными результаты лечения детей с ОМЛ крайне неблагоприятного прогноза ($n = 18$) после гапло-ТГСК (неманипулируемыми ГСК) с немиелоаблативным кондиционированием показаны Н. Субботиной и др. [96]. Кроме того, целесообразно учитывать уже известные минорные антигены, которые также могут оказывать влияние на течение РТПХ. Так, в исследовании результатов алло-ТГСК ($n = 922$) от полностью (10/10) HLA-совместимых неродственных доноров (R. Carapito et al., 2016) идентифицирован антиген *MICA* (MHC class I chain-related gene A), несовместимость по которому ($n = 113$) увеличивала риск острой (III–IV степени) и хронической РТПХ, а также смертности, не связанной с рецидивом, соответственно в 1,83, 1,5 и 1,35 раза [97]. В то же время у пациентов с *MICA*-несовместимостью было отмечено уменьшение риска рецидива при 6-летней медиане наблюдения (10,2 % против 18,3 %). Однако на ОВ, а также выживаемость без рецидива наличие *MICA*-несовместимости эффекта не оказало. При анализе 10 679 пациентов с ОМЛ, которым проводилась ТГСК от HLA-совместимого сиблинга ($n = 9815$) или гаплоидентичного донора ($n = 864$), не выявлено разницы в вероятности рецидива, что предполагает наличие сходного эффекта ТПЛ в этих группах (EBMT, 2016) [98].

На основе имеющихся результатов применения гапло-ТГСК основными ее преимуществами являются повышенная и быстрая доступность высокомотивированных HLA-гаплоидентичных доноров, возможность получения адекватной дозы ГСК, быстрая доступность донора при необходимости ИДЛ, более низкая стоимость заготовки трансплантата, более выраженный эффект ТПЛ у пациентов с ОМЛ высокого риска после гапло-ТГСК, чем после ТГСК от HLA-совместимого сиблинга (меньшее число рецидивов). Главные недостатки гапло-ТГСК связаны с высокой частотой РТПХ при отсутствии эффективной профилактики и относительно высоким риском отторжения трансплантата, а также риском рецидива. Кроме того, одним из серьезных ограничений гапло-ТГСК остается высокая частота потенциально летальных инфекционных осложнений, связанная с затяжным восстановлением иммунной системы.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток пуповинной (плацентарной) крови

С 1988 г. проводятся трансплантации пуповинной (плацентарной) крови [99], что значительно увеличило шанс обнаружения совместимого неродственного донора для пациентов, не имеющих сиблингов. Свойства ГСК пуповинной крови позволяют быть совместимыми с реципиентом в 4–6/6 аллелей HLA-системы (HLA A, B и DRB1). Однако количество стволовых клеток в 1 единице пуповинной крови низкое относительно веса взрослого пациента, что требует применять различные методы увеличения количества стволовых клеток, включая трансплантацию 2 доз пуповинной крови. Недостатками такой трансплантации являются повышенная частота отторжения трансплантата, а на фоне иммуносупрессии — повышенный риск возникновения инфекционных осложнений, обусловленных «наивностью» иммунных клеток пуповинной крови, которые ранее не подвергались воздействию различных патогенов. Кроме того, при необходимости позднее использовать ИДЛ, такой возможности при трансплантации пуповинной крови нет. Согласно, преимущественно ретроспективным данным, показатели выживаемости (без лейкоза и ОВ) при использовании различных альтернативных доноров сходные, однако они более низкие после использования пуповинной крови, чем после ТГСК от совместимых доноров (родственных и неродственных) [100]. Среди пациентов с острыми лейкозами и МДС (Fred Hutchinson Cancer Research Center), имевших минимальную остаточную болезнь перед трансплантацией, вероятность ОВ после трансплантации неродственной пуповинной крови (4–6/6, $n = 140$) была, как минимум, так же благоприятна, как после трансплантации от HLA-идентичного неродственного донора (10/10, $n = 344$) и значительно выше, чем вероятность после трансплантации HLA-частично совместимого неродственного донора (9/10, $n = 98$), а вероятность рецидива была ниже в группе трансплантированных с использованием пуповинной крови, чем в любой из двух других групп [101].

Пуповинная кровь практически не применяется для ауто-ТГСК при лейкозах, так как, по данным различных исследований, у детей, заболевших впоследствии лейкозами, в пуповинной крови выявлялись предлейкемические и лейкемические опухолевые клетки, что может способствовать рецидиву заболевания. Аутологичные стволовые клетки пуповинной крови также не могут использоваться для лечения генетических заболеваний, поскольку они содержат генетические дефекты. По данным J. Passweg et al. (EBMT, 2016), с 2007 по 2014 г. проведено очень небольшое количество ауто-ТГСК с использованием пуповинной крови: тяжелая АА ($n = 6$), НХЛ ($n = 3$), нейробластома ($n = 3$), МДС ($n = 2$), МПЗ ($n = 1$)

и другое солидное злокачественное заболевание ($n = 1$) [13]. В то же время имеются единичные публикации об эффективности ауто-ТГСК с пуповинной кровью при ОЛЛ, когда после терапии рецидива ОЛЛ (нейролейкемия) 3-летней девочке была проведена миелоаблативная химиолучевая терапия и выполнена инфузия собственной пуповинной крови с последовавшей полной ремиссией в течение 20 мес наблюдения [102].

Инфузия донорских лимфоцитов

ИДЛ стала рутинной процедурой после алло-ТГСК. В практической деятельности она активно применяется после алло-ТГСК при начинающихся признаках рецидива заболевания (утрата донорского химеризма), для лечения неполного приживления трансплантата или в некоторых случаях для профилактики рецидива [103]. Для уменьшения токсичности ИДЛ проводят в постепенно возрастающих дозах. При остром лейкозе, рецидивировавшем после алло-ТГСК, 2-летняя ОВ составляет всего 14–16 %, а лучшим подходом остается достижение 2-й ремиссии с последующей консолидацией ИДЛ или 2-й алло-ТГСК. ИДЛ оказалась наиболее эффективной при ХМЛ. Многочисленные исследования показали, что ИДЛ после цитогенетического или гематологического рецидива ХМЛ (после аллогенной трансплантации) вызывает в более чем 70 % случаев стойкую полную цитогенетическую ремиссию. При других гемобластозах эффективность ИДЛ значительно ниже: так, при ММ ОО достигает 45 %, а ПО — 25 % больных. При этом стойкий ПО отмечен только у половины пациентов с ММ, достигших ПО. ИДЛ при МДС позволяет достичь ремиссии у 33–40 %, при ОМЛ ПО отмечен только у 15–29 %, а у больных ОЛЛ — в 5–18 % случаев [104]. Однако большинство ответов не были стойкими (с медианой ОВ 11 нед после ИДЛ) и сопровождались высокой смертностью, связанной с лечением [105]. Изучается также риск-адаптированный подход для определения необходимости более раннего (профилактического) назначения ИДЛ после алло-ТГСК для предотвращения рецидива и улучшения клинического исхода. В исследовании P. Krishnamurthy et al. (2013), посвященном эффективности ИДЛ с профилактической или лечебной целью у 119 пациентов с ОМЛ или МДС после РИК алло-ТГСК с Т-клеточной деплецией, 5-летняя ОВ составила 40 % у получивших ИДЛ при рецидиве, в отличие от ОВ 80 % — у больных, которым ИДЛ назначали для профилактики [106]. В уже упоминавшемся немецком ретроспективном исследовании (Z. Jedlickova et al., 2016) изучения долгосрочных результатов адьювантной трансфузии донорских лимфоцитов (аТДЛ) пациентам с ОМЛ с ПО и без РТПХ через, как минимум, 120 дней после алло-ТГСК с РИК по протоколу FLAMSA

показано, что в этой группе 7-летняя ОВ была 67 %, а в контрольной — 31 % ($p < 0,001$) [24]. При этом рецидив развился у 22 % больных, несмотря на аТДЛ, хотя в контрольной группе рецидивировали 53 %. Исследования эффективности ИДЛ при ХЛЛ и НХЛ низкой степени злокачественности ограничены (небольшое количество алло-ТГСК при этих заболеваниях), однако РТПХ у таких пациентов также отмечалась. У пациентов с ЛХ после алло-ТГСК ИДЛ с целью профилактики рецидива может приводить к ОО в 40 %. Для увеличения активности такой терапии при различных онкогематологических заболеваниях предварительно проводят химиоиммунотерапию с лимфодеплецией (алемтузумаб, АТГ, метрономная терапия циклофосфамидом), добавлением гипометилирующих агентов (5-азацитидин), бортезомиба, леналидомида, блокаторов программируемой смерти PD-1 и его лиганда (PD-L1) и др.

Цитотоксические Т-лимфоциты и модификация аффинности Т-клеточных рецепторов

Терапия цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) может быть использована как против широкого спектра опухолеассоциированных антигенов (в частности, при острых лейкозах), так и вирусных антигенов, ассоциированных с развитием лимфом, а также микроокружения. Среди ЦТЛ, как CD4, так и CD8 Т-лимфоциты, повышенной цитотоксичностью обладают преимущественно их наивные предшественники с иммунофенотипом CD27, но не CD57 (фенотип клеток памяти). Для индукции таких ЦТЛ в культуру клеток вводят IL-7, IL-15 и IL-2. «Обучение» культуры ЦТЛ происходит преимущественно с помощью дендритных клеток реципиента, представляющих Т-клеткам требуемый антиген. Кроме того, используются различные техники для удаления аутореактивных клонов и супрессорных клеток опухолевого микроокружения.

Способность неселективных донорских лимфоцитов усиливать ТПЛ, а также эффективность ИДЛ в предотвращении и лечении ЭБВ-ПЛПЗ, впервые была продемонстрирована в 1996 г. R. O'Reilly et al. [107]. Это привело к созданию более селективных клонов ЦТЛ, которые, как оказалось, еще и значительно уменьшают риск РТПХ. Кроме того, с успехом используются и аутологичные ЦТЛ. В исследовании Н. Heslop et al. (2010) показано, что при инфузии ЭБВ-специфичных ЦТЛ после алло-ТГСК 114 больным для профилактики ($n = 101$) или лечения ($n = 13$) ЭБВ-ПЛПЗ ни у кого из группы профилактики не развилось ПЛПЗ, а у 11 из 13 пациентов, получавших ЦТЛ с лечебной целью, при биопсии подтвержден ПО [108]. Согласно историческим данным, ЭБВ-ПЛПЗ после алло-ТГСК развиваются более чем у 10 % пациентов. Учитывая, что обычно примерно

у 40 % больных ЛХ или НХЛ присутствуют вирусные антигены ЭБВ (*LMP1*, *LMP2*, *EBNA1*), таким пациентам возможно проведение инфузии ЭБВ-специфичных ЦТЛ. С. Bollard et al. (2014) показали высокую эффективность аутологичных ЦТЛ против вирусных антигенов ЭБВ *LMP1* и *LMP2*, но не *EBNA1*, так как он плохо процессируется белками МНС в качестве адъювантной терапии: индукция устойчивого ответа (медиана — 3,1 года) без существенной токсичности достигнута у 28 из 29 больных с ЭБВ-ассоциированными лимфомами рефрактерного течения или высокого риска [109].

Иммунокомпрометированные пациенты имеют высокий риск жизнеугрожающих заболеваний, ассоциированных не только с ЭБВ-инфекцией, но и с ЦМВ, аденовирусом (АВ), ВК-вирусом и HHV6-вирусом. Показана возможность создания и инфузии эффективных мультиспецифичных ЦТЛ против нескольких вирусов одновременно, что намного более целесообразно с клинической точки зрения. Так, A. Leen et al. (2006, 2014) создали 3- и 5-вирусо-специфичные Т-клетки (ЦМВ + АВ + ЭБВ и ЦМВ + АВ + ЭБВ + ВК + HHV6), что позволяло безопасно восстановить вирусоспецифичный иммунитет пациентов [110, 111]. При этом уменьшение вирусной нагрузки приводило к стойкому клиническому улучшению. Среди других осложнений серьезную угрозу представляют собой грибковые инфекции, которые сложно поддаются терапии современными противогрибковыми средствами. Для решения этой проблемы успешно испытываются ЦТЛ с антигенами против *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium* и других грибковых инфекций [112]. Имеются также разработки мультиспецифичных противогрибковых Т-клеток, которые могут применяться и профилактически.

Опухолеассоциированные антигены пациентов с лейкозами (*BCR-ABL*, *PML-RARA*, *WT1*, *Survivin*, *MAGE-A3*, *PRAME*, *Pr3*, *NE* и др.) также могут быть использованы для создания эффективных как моноспецифичных, так и мультиспецифичных (к трем или пяти антигенам одновременно) ЦТЛ для усиления противоопухолевого ответа после алло-ТГСК [113, 114]. Профилактическая инфузия антигенспецифических ЦТЛ (с *BCR-ABL*-, *PR1*- и *WT1*-антигенами) при ХМЛ после алло-ТГСК приводила к молекулярной ремиссии без индукции РТПХ [115]. Одним из ограничений адоптивной Т-клеточной терапии является недостаточная экспрессия опухолеассоциированных антигенов, присутствующих в злокачественной клетке, что может затруднять ее распознавание ЦТЛ. Создание мультиспецифичных ЦТЛ к нескольким опухолеассоциированным антигенам, а также назначение ХТ перед инфузией ЦТЛ позволит повысить восприимчивость к терапии. Эффективность мультиспецифичного подхода к созданию ЦТЛ продемон-

стрирована и для пациентов с ЭБВ-негативными лимфомами (ЛХ и НХЛ), которым проводили ауто-ТГСК [116]. Применение мультиспецифичных ЦТЛ к опухолассоциированным антигенам вне зависимости от HLA-статуса пациента может значительно улучшить лечение многих онкогематологических заболеваний и облегчить создание универсальной противоопухолевой Т-клеточной терапии. Выяснение опухолассоциированных антигенов так называемой стволовой клетки лейкоза, или лимфомы, позволит создавать еще более высокоспецифичные ЦТЛ. Предварительные исследования при ЛХ показывают, что на такие клетки уже можно воздействовать таргетно [117].

Более эффективной является иммунотерапия ЦТЛ с выделением из опухолевого материала и последующей *ex vivo* активацией и размножением аутологичных опухолеспецифичных Т-клеточных клонов, инфильтрирующих опухоль. Метод был разработан и стал применяться для лечения меланомы [118, 119], а в последующем — и других злокачественных опухолевых заболеваний. Приготовленные таким образом Т-клетки вводятся в организм пациента после предварительной ХТ (ЛТ), направленной на уменьшение опухолевой массы и удаление иммуносупрессивных клеток: Tregs, супрессорных клеток миелоидного происхождения (Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSCs) и незрелых дендритных клеток. В 2016 г. K. Noonan et al. были использованы аутологичные лимфоциты, инфильтрирующие КМ, для лечения 25 пациентов с ММ (в комбинированной терапии с ауто-ТГСК), что привело к выраженной редукции опухолевой массы (включая так называемый измеряемый антимиеломный иммунный ответ) и увеличению ВБП [120].

Известно, что клональная эволюция опухоли приводит к потере опухолеспецифичных антигенов или к Т-клеточной супрессии посредством продукции различных цитокинов, например TGF- β , привлечения супрессорных клеток, что может уменьшать эффективность Т-клеточной терапии в динамике. Методы синтетической биологии могут помочь преодолеть эти проблемы путем создания с помощью генной инженерии аутологичных Т-клеток, экспрессирующих искусственный Т-клеточный рецептор (ТКР) с повышенной аффинностью или ХАР, распознающие известные таргетные антигены опухоли.

Для усиления аффинности ТКР ЦТЛ из крови/КМ выделяют наивные Т-клетки/стволовые клетки крови с последующим переносом на них с помощью вирусного вектора клонированного ТКР из инфильтрирующих опухоль Т-лимфоцитов или ТКР с уже известной специфичностью, а также полученного при иммунизации мышей. Перед инфузией заранее размноженных таких клеток с опухолеспецифичным ТКР пациенту также необходимы предварительные ХТ и ЛТ. В исследовании T. Ochi et al. (2011) исполь-

зован ретровирусный вектор, кодирующий короткие интерферирующие РНК (siRNA), для создания ТКР с *WT1*-антигеном [121]. Показано, что ЦТЛ с *WT1*-ТКР от пациентов с лейкемией успешно лизировали аутологичные опухолевые клетки, но не гемопоэтические клетки-предшественники. В работе I. Tawara et al. (2015) по созданию *WT1*-ТКР-лимфоцитов показано, что инфузия таких лимфоцитов рефрактерным и рецидивирующим пациентам с МДС и ОМЛ является безопасной и переносимой, а также приводит к снижению опухолевых клеток в крови и КМ [122]. *WT1*-антиген, как оказалось, высоко экспрессируется и на опухолевых плазмочитах у больных ММ, представляя собой новую цель для иммунотерапии. При этом он минимально экспрессируется на нормальных тканях. G. Koehne et al. (2015) показали, что инфузия *WT1*-специфических донорских лимфоцитов 4 пациентам с рецидивирующей ММ после алло-ТГСК у 2 больных привела к ПО, который сохранялся более 2 лет после инфузии [123]. A. Rappoport et al. (2015) представили результаты I/II фазы исследования аутологичных Т-клеток, экспрессирующих ТКР, который сконструирован с помощью лентивирусного вектора для распознавания раковых антигенов *NY-ESO-1* и *LAGE-1* у HLA-A201 позитивных больных ММ [124]. У 20 пациентов с антигенпозитивной ММ проведенная через 2 дня после ауто-ТГСК инфузия модифицированных Т-клеток была хорошо переносима без клинических признаков синдрома высвобождения цитокинов. Отмечалось длительное персистирование Т-клеток с модифицированным ТКР в КМ (у большинства больных — до 2 лет), хотя в других более ранних исследованиях персистирование и экспрессия Т-клеток с модифицированным ТКР не превышала месяца. Прогрессирование заболевания было ассоциировано с потерей персистенции Т-клеток или исчезновением антигена с опухолевых клеток. У 16 (80 %) из 20 больных с распространенной ММ был получен обнадеживающий ответ с медианой ВБП длительностью 19,1 мес. Проводятся также клинические исследования ТКР и с некоторыми другими антигенами при ММ (*CSI*, *Dickkopf-1*, *HM1.24*, *MAGE-A3* и др.).

Собственные данные

Мы ретроспективно проанализировали когорту из 19 пациентов с гемобластозами и АА, которым проведена родственная алло-ТГСК с 2002 по 2010 г. в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. Большинство из них были мужчинами (16/19). Медиана возраста больных составила 30 лет (интервал — 18–59 лет). В возрасте 18–45 лет были 74 %, старше 45 лет — 26 % пациентов. По нозологическим формам алло-ТГСК чаще проводилась у больных острыми лейкозами (8/19), среди которых 5 были с ОЛЛ (1 — с Т-клеточной дифференциров-

кой), а 3 — с ОМЛ: М2-вариант ($n = 2$) и М5b-вариант ($n = 1$) по FAB-классификации. Остальные исследуемые страдали тяжелой АА ($n = 2$), ХМЛ ($n = 5$) и другими заболеваниями системы крови: по 1 больному с МДС и РАИБ с трансплантацией, ЛХ, ММ и ПМФ. Клинически значимой коморбидности не отмечалось. У 7/19 пациентов (3 — с ОЛЛ) интервал от диагноза до алло-ТГСК составил более 1 года. Больной с ММ за 2 года до алло-ТГСК проведена ауто-ТГСК, после которой развилось прогрессирование. Перед алло-ТГСК оценивался статус заболевания (кроме пациентов с тяжелой АА). Ремиссия отмечена у 4/17 больных, стабилизация — у 3/17, прогрессирование (акселерация при ХМЛ) — у 6/17, химиорезистентность — у 4/17 пациентов. Наиболее часто из режимов кондиционирования ($n = 20$) назначались бусульфан (перорально) и циклофосфамид (9/20). Кроме того, кондиционирование проводили флударабином и циклофосфамидом (3/20), флударабином и мелфаланом (2/20), а также указанными комбинациями препаратов с АТГ и некоторыми другими. Миелоаблативное кондиционирование назначалось в 13 случаях, режимы с редуцированной интенсивностью кондиционирования — в 7 случаях алло-ТГСК. Источниками периферических ГСК для 17 больных были НЛА-идентичные сиблинги и для 2 — гаплоидентичные доноры. Медиана $CD34^+$ -клеток, реинфузированных при алло-ТГСК, составила $3,09 \times 10^6/\text{кг}$ реципиента (интервал — $2,05\text{--}9,6 \times 10^6/\text{кг}$). Профилактика РТПХ проводилась преимущественно циклоспорином и коротким курсом метотрексата (13/20), у 2 пациентов дополнительно использовался также мофетила микофенолат, 1 больному после гаплоидентичной трансплантации назначался циклоспорин, мофетила микофенолат и циклофосфамид после трансплантации на Д+3, а в 3 случаях — только циклоспорин. Тяжелая форма острой РТПХ (III–IV степени) отмечена у 3/19 больных, нетяжелая хроническая РТПХ была у 12 пациентов, не отмечалось РТПХ в 4 случаях. Ремиссия после алло-ТГСК достигнута у 63,6 % (12/19) больных, недостаточность трансплантата выявлена у 2 пациентов. Медиана наблюдения составила 6 мес (интервал — 1–121 мес). За время наблюдения умерли 74 % (14/19) пациентов. Стодневная смертность после алло-ТГСК была 31,6 % (у 6/19). Большинство больных острыми лейкозами (с МДС и РАИБ с трансплантацией) не имели ремиссии перед алло-ТГСК, что способствовало короткой ОВ (медиана — 2,0 мес) после алло-ТГСК, в то время как у имевших ремиссию она была 11,5 мес. Медиана ОВ пациентов с ХМЛ и тяжелой АА составила 12,5 мес (интервал — 1–81 мес). Наибольшая продолжительность жизни имеет место у больного ПМФ, которому алло-ТГСК выполнена в возрасте 56 лет с развитием стойкой полной ремиссии в течение более 10 лет. Одному из пациентов

с ОЛЛ в раннем рецидиве выполнена 2-я алло-ТГСК, однако он умер на Д+26 от осложнений, связанных с токсичностью. Основными причинами смерти были рецидивы и прогрессирование основного заболевания, инфекционные осложнения (бактериального и грибкового генеза), а в 1 случае у больного с ремиссией ОМЛ-М2 и полным донорским химеризмом — прогрессирование вируса иммунодефицита человека, который реактивировался уже в посттрансплантационном периоде. Количество $CD34^+$ -клеток, реинфузированных во время алло-ТГСК, а также тяжесть РТПХ не влияли на выживаемость. В нашем исследовании показано, что алло-ТГСК не улучшила исход для рефрактерных/рецидивирующих пациентов с острыми лейкозами, но может быть с успехом использована у них в фазу ремиссии, а также для отдельных больных ХМЛ, ПМФ, тяжелой АА и хроническими лимфопролиферативными заболеваниями.

Заключение и будущие направления

ТГСК вошла в арсенал медицины как процедура, излечивающая злокачественные заболевания системы крови или некоторые нарушения иммунной системы, а также ряд солидных опухолей. Алло-ТГСК как вариант селективной иммунотерапии активно развивается только после открытия системы НЛА и разработки методов НЛА-типирования. Разработано довольно много эффективных способов проведения алло-ТГСК, однако основными проблемами остаются поиск доноров и тяжелые посттрансплантационные осложнения. Сложности с поиском донора в последнее время значительно уменьшились, поскольку неманипулируемая гапло-ТГСК стала доступна почти для 100 % подходящих для трансплантации больных и является быстроразвивающейся технологией с обнадеживающими результатами и воспроизводимыми исходами, приемлемыми уровнями РТПХ и смертности, не связанной с рецидивом, а ВБП сравнима с транспланцией от сиблинга или неродственного донора [125].

У части больных уже сейчас имеется альтернатива для проведения алло-ТГСК, что продемонстрировано улучшением ОВ у пациентов с ОМЛ в 1-й полной ремиссии с хорошим и промежуточным риском, которым ауто-ТГСК выполнена при отсутствии полностью НЛА-совместимых доноров. Преимущество ауто-ТГСК над алло-ТГСК при отсутствии сиблинга показано также и для пациентов с МРБ-негативным Rh-позитивным ОЛЛ и острым промиелоцитарным лейкозом во 2-й полной ремиссии. Эти успехи стали возможны как за счет внедрения в режим кондиционирования перед ауто-ТГСК внутривенного бусульфана (с более предсказуемой фармакокинетикой и меньшей токсичностью, чем у перорального), так и за счет лучшего контроля МРБ и современной поддерживающей терапии [126, 127].

При всех успехах ТГСК проблема рефрактерности и рецидивирующего течения онкогематологических заболеваний окончательно не решена, что связано с недостатками естественной противоопухолевой иммунной защиты. Широкое практическое применение алло-ТГСК и ИДЛ показало возможности для направленной клеточной иммунотерапии, что помогает иммунной системе таргетно воздействовать на опухолевые клетки, которые могут избегать иммунного надзора с появлением иммуноселективных клонов. В настоящее время наиболее многообещающим иммунотерапевтическим подходом становится адоптивная Т-клеточная терапия, а вектор клинических исследований смещается от моноклональных антител — к моноклональным Т-лимфоцитам и НК-клеткам с искусственным ХАР. В последнее время потенциал ХАР Т- и НК-клеточной терапии демонстрирует феноменальная эффективность анти-CD19 ХАР Т-клеток при лечении лейкозов и лимфом в клинических исследованиях [61, 128–131]. Генетическая модификация Т- и НК-клеток улучшает чувствительность к ним опухолевых мишеней, а также блокирует ингибиторные механизмы опухоли, уменьшающие эффективность Т-клеточной терапии. Следует отметить, что для усиления противоопухолевого иммунитета изучаются также возможности создания ХАР и на других клетках крови, например, на нейтрофилах [132, 133]. Кроме того, разрабатывается методика создания так называемого универсального рецептора (CD4⁺) для встраивания его в ГСК с последующей экспрессией на гранулоцитах, моноцитах и НК-клетках для повышения их цитолитической активности [132, 134]. Технологии, основанные на создании ХАР, являются быстроразвивающейся областью, в которой значительно переплетаются как академические, так и производственные интересы, нацеленные на оптимальную противоопухолевую эффективность перепрограммированных клеток иммунной системы. По состоянию на 30.01.2017 г. на сайте Национальных институтов здоровья (США) зарегистрированы 256 клинических исследований по изучению ХАР Т-клеточной терапии (ClinicalTrials.gov), из них в США — 119 исследований, в Китае — 92, остальные — в Европе (35), Канаде (10) и других странах [135]. В России такой вид терапии только начинает изучаться: разработаны ХАР Т-клетки к раково-эмбриональному антигену [136].

Среди новых многообещающих подходов, улучшающих исходы ТГСК или являющихся ее альтернативой, изучаются возможности редактирования генома с помощью технологии CRISPR/Cas9, базирующейся на особенностях работы иммунной системы бактерий. При этом производится разрезание и удаление участков ДНК с использованием протеина Cas9 по выбору исследователя (на основе повторяющейся последова-

тельности CRISPR РНК, служащей «гидом» и находящей требуемый ген в ДНК клетки) с одновременной вставкой части ДНК с заранее внесенными необходимыми изменениями. Измененные аутологичные ГСК после удаления/замены определенного дефектного гена методом CRISPR/Cas9 в экспериментальных моделях реинфузируются и уже позволяют лечить некоторые заболевания (серповидно-клеточная болезнь и талассемия), а удаление генома ЭБВ из субпопуляции клеток ЛБ приводит к их апоптозу без цитотоксичности в неинфицированных клетках [137–139]. В качестве будущей альтернативы алло-ТГСК возможно применение системы CRISPR/Cas9 и для лечения острых лейкозов с исправлением дефектов аутологичных ГСК. CRISPR/Cas9, как и некоторые другие методики редактирования генома, изучается в лечении различных наследственных заболеваний, ОМЛ, Т-клеточных лимфом, солидных опухолей (модификация Т-клеток с удалением гена мембранного белка PD-1 для противоопухолевой активации Т-лимфоцитов, что представляется более перспективным, чем применение анти-PD-1-антител), врожденных иммунодефицитов, вируса иммунодефицита человека [140–142]. Из более новых технологий изучается белок Spfl для системы CRISPR, а также другой способ редактирования генома с использованием белка *Natronobacterium gregoryi* Argonauteis (NgAgo), который может обладать потенциально большей точностью и эффективностью по сравнению с CRISPR/Cas9.

Возможность применения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (полученных, например, из эмбриональных стволовых клеток) в гематологии позволит улучшить клеточную терапию индуцированными Т-клетками, НК-клетками, дендритными клетками, а в перспективе — и получить индуцированную ГСК, хотя все еще не решенными остаются проблемы иммуногенности [143].

Таким образом, методы синтетической биологии, направленные на клеточную иммунотерапию гемобластозов, уже являются довольно эффективными и в перспективе могут заменить многие существующие менее эффективные (и с более выраженными побочными эффектами) традиционные методики лечения в онкогематологии. В то же время многие важные вопросы требуют дополнительных исследований. Современные методы подготовки, культивирования клеток крови и клеточной терапии требуют высокотехнологичного оборудования по стандарту GMP (Good Manufacturing Practice). Несмотря на эти вызовы, очевидно, что технологии клеточной иммунотерапии являются не только мощным противоопухолевым инструментом, но и становятся локомотивом в онкологической помощи, обещая новые достижения в лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Maximow A. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. Originally in: *Folia Haematologica* 1909;8:125–34. Republished in: *Cell Ther Transplant* 2009;1:e.000040.01.
2. Abkowitz J.L., Catlin S.N., McCallie M.T., Gutter P. Evidence that the number of hematopoietic stem cells per animal is conserved in mammals. *Blood* 2002;100(7):2665–7.
3. Catlin S.N., Busque L., Gale R.E. et al. The replication rate of human hematopoietic stem cells *in vivo*. *Blood* 2011;117(17):4460–6.
4. Holstege H., Pfeiffer W., Sie D. et al. Somatic mutations found in the healthy blood compartment of a 115-yr-old woman demonstrate oligoclonal hematopoiesis. *Genome Res* 2014;24(5):733–42.
5. Buchsel P.C., Whedon M.B. Bone Marrow Transplantation: Administrative and Clinical Strategies. Jones and Bartlett, 1995.
6. Osgood E.E., Riddle M.C., Mathews T.J. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report. *Ann Intern Med* 1939;13(2):357–67.
7. Morrison M., Samwick A.A. Intramedullary (sternal) transfusion of human bone marrow: Preliminary report. *J Am Med Assoc* 1940;115(20):1708–11.
8. Thomas E.D., Lochte H.L., Lu W.C., Ferrebee J.W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957;257(11):491–6.
9. Jansen J. The first successful allogeneic bone-marrow transplant: Georges Mathé. *Transfus Med Rev* 2005;19(3):246–8.
10. Мелкова К.Н. Аллогенная трансплантация костного мозга: ключевые аспекты и основные этапы развития. *Клиническая онкогематология* 2012;5(1):1–12. [Melkova K.N. Allogeneic bone marrow transplantation: key aspects and main stages of development. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2012;5(1):1–12. (In Russ.)].
11. Баранов А.Е., Гуськова А.К., Калюта Б.А. и др. Трансплантация костного мозга, подобранный по HLA- и MLC-антигенам, больной апластической анемией. *Проблемы гематологии и переливания крови* 1975;11:28–32. [Baranov A.E., Guskova A.K., Kalyuta B.A. Bone marrow transplantation, selected by HLA and MLC antigens, aplastic anemia patient. *Problemy gematologii i perelivaniya krovi = Problems of Hematology and Blood Transfusion* 1975;11:28–32. (In Russ.)].
12. Henig I., Zuckerman T. Hematopoietic Stem Cell Transplantation – 50 Years of Evolution and Future Perspectives. *Rambam Maimonides Med J* 2014;5(4):e0028.
13. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(6):786–92.
14. Passweg J.R., Baldomero H., Gratwohl A. et al. The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(7):906–23.
15. Farquhar C., Marjoribanks J., Bassar R., Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD003139.
16. Farquhar C., Marjoribanks J., Lethaby A., Azhar M. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD003139.
17. Gratwohl A., Pasquini M.C., Aljurf M. et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol* 2015;2(3):e91–100.
18. Sureda A., Bader P., Cesaro S. et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(8):1037–56.
19. Pilon S., Jedrysiak D., Sheppard D. et al. Current trends in clinical studies of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(2):364–70.
20. Copelan E.A., Hamilton B.K., Avalos B. et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood* 2013;122(24):3863–70.
21. Passweg J.R., Labopin M., Cornelissen J. et al. Conditioning intensity in middle-aged patients with AML in first CR: no advantage for myeloablative regimens irrespective of the risk group—an observational analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(8):1063–8.
22. Slavin S., Nagler A., Naparstek E. et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998;91(3):756–63.
23. Schmid C., Schleuning M., Ledderose G. et al. Sequential Regimen of Chemotherapy, Reduced-Intensity Conditioning for Allogeneic Stem-Cell Transplantation, and Prophylactic Donor Lymphocyte Transfusion in High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5675–87.
24. Jedlickova Z., Schmid C., Koenecke C. et al. Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(5):663–7.
25. Detrait M.Y., Chevallier P., Sobh M. et al. Outcome of high-risk and refractory AML/MDS patients receiving a FLAMSA sequential chemotherapy regimen followed by reduced-intensity conditioning (RIC) and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) [abstract]. *Blood* 2011;118(21):1957.
26. Cantú-Rodríguez O.G., Jaime-Pérez J.C., Gutiérrez-Aguirre C.H. et al. Outpatient allografting using non-myeloablative conditioning: the Mexican experience. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(2):119–23.
27. Cantú-Rodríguez O.G., Gutiérrez-Aguirre C.H., Jaime-Pérez J.C. et al. Low incidence and severity of graft-versus-host disease after outpatient allogeneic peripheral blood stem cell transplantation employing a reduced-intensity conditioning. *Eur J Haematol* 2011;87(6):521–30.
28. Storb R., Gyurkocza B., Storer B.E. et al. Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31(12):1530–8.
29. Gyurkocza B., Storb R., Storer B.E. et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2859–67.
30. Sorror M.L., Maris M.B., Storb R. et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106(8):2912–9.
31. Armand P., Gibson C.J., Cutler C. et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012;120(4):905–13.
32. Armand P., Kim H.T., Logan B.R. et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2014;123(23):3664–71.
33. Slack J.L., Dueck A.C., Fauble V.D. et al. Reduced toxicity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in adults using fludarabine, carmustine, melphalan, and antithymocyte globulin: outcomes depend on disease risk index but not age, comorbidity score, donor type, or human leukocyte antigen mismatch. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(8):1167–74.
34. Storb R., Gyurkocza B., Storer B.E. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation following minimal intensity conditioning: predicting acute graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(5):792–8.
35. Khouri I.F., Wei W., Korbling M. et al. BFR (bendamustine, fludarabine, and rituximab) allogeneic conditioning for chronic lymphocytic leukemia/lymphoma: reduced

- myelosuppression and GVHD. *Blood* 2014;124(14):2306–12.
36. Laport G.G., Wu J., Logan B. et al. Reduced-Intensity Conditioning with Fludarabine, Cyclophosphamide, and High-Dose Rituximab for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: A Phase Two Multicenter Trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(8):1440–8.
37. Anderlini P., Saliba R.M., Ledesma C. et al. Gemcitabine, Fludarabine, and Melphalan for Reduced-Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(7):1333–7.
38. Crujns M., Hobo W., van der Velden W.J. et al. Addition of 10-Day Decitabine to Fludarabine/Total Body Irradiation Conditioning is Feasible and Induces Tumor-Associated Antigen-Specific T Cell Responses. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(6):1000–8.
39. Jiang H., Xu L.-P., Liu D.-H. et al. Allogeneic hematopoietic SCT in combination with tyrosine kinase inhibitor treatment compared with TKI treatment alone in CML blast crisis. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(9):1146–54.
40. Ryan C.E., Sahaf B., Logan A.C. et al. Ibrutinib efficacy and tolerability in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia following allogeneic HCT. *Blood* 2016;128(25):2899–2908.
41. Pagel J.M., Gooley T.A., Rajendran J. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after conditioning with ¹³¹I-anti-CD45 antibody plus fludarabine and low-dose total body irradiation for elderly patients with advanced acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2009;114(27):5444–53.
42. Mawad R., Gooley T.A., Rajendran J.G. et al. Radiolabeled anti-CD45 antibody with reduced-intensity conditioning and allogeneic transplantation for younger patients with advanced acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(9):1363–8.
43. Chhabra A., Ring A.M., Weiskopf K. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in immunocompetent hosts without radiation or chemotherapy. *Sci Transl Med* 2016;8(351):351ra105.
44. Gómez-Almaguer D. The simplification of the SCT procedures in developing countries has resulted in cost-lowering and availability to more patients. *Int J Hematol* 2002;76 Suppl 1:380–2.
45. Ruiz-Delgado G.J., Ruiz-Argüelles G.J. A Mexican way to cope with stem cell grafting. *Hematol Amst Neth* 2012;17 Suppl 1:S195–7.
46. Holtick U., Albrecht M., Chemnitz J.M. et al. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD010189.
47. Gragert L., Eapen M., Williams E. et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med* 2014;371(4):339–48.
48. Weisdorf D., Spellman S., Haagenson M. et al. Classification of HLA-matching for retrospective analysis of unrelated donor transplantation: revised definitions to predict survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(7):748–58.
49. Handgretinger R. New approaches to graft engineering for haploidentical bone marrow transplantation. *Semin Oncol* 2012;39(6):664–73.
50. Lang P., Teltschik H.-M., Feuchtinger T. et al. Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family donors in paediatric leukaemia. *Br J Haematol* 2014;165(5):688–98.
51. Maschan M., Shlikhova L., Ilushina M. et al. TCR-alpha/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.
52. Kaynar L., Demir K., Turak E.E. et al. TCRαβ-depleted haploidentical transplantation results in adult acute leukemia patients. *Hematology* 2017;22(3):136–44.
53. Aversa F., Terenzi A., Tabilio A. et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3447–54.
54. Lu D.-P., Dong L., Wu T. et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood* 2006;107(8):3065–73.
55. Huang X.-J., Liu D.-H., Liu K.-Y. et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(4):291–7.
56. Huang X.-J., Liu D.-H., Liu K.-Y. et al. Treatment of Acute Leukemia with Unmanipulated HLA-Mismatched/Haploidentical Blood and Bone Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(2):257–65.
57. Bartolomeo P.D., Santarone S., Angelis G.D. et al. Haploidentical, unmanipulated, G-CSF-primed bone marrow transplantation for patients with high-risk hematologic malignancies. *Blood* 2013;121(5):849–57.
58. Martelli M.F., Ianni M.D., Ruggeri L. et al. HLA-haploidentical transplantation with regulatory and conventional T-cell adoptive immunotherapy prevents acute leukemia relapse. *Blood* 2014;124(4):638–44.
59. Triplett B.M., Shook D.R., Eldridge P. et al. Rapid memory T-cell reconstitution recapitulating CD45RA-depleted haploidentical transplant graft content in patients with hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(7):968–77.
60. Bachanova V., Cooley S., Defor T.E. et al. Clearance of acute myeloid leukemia by haploidentical natural killer cells is improved using IL-2 diphtheria toxin fusion protein. *Blood* 2014;123(25):3855–63.
61. Shi J., Tricot G., Szmania S. et al. Infusion of haplo-identical killer immunoglobulin-like receptor ligand mismatched NK cells for relapsed myeloma in the setting of autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2008;143(5):641–53.
62. Locatelli F., Merli P., Rutella S. At the Bedside: Innate immunity as an immunotherapy tool for hematological malignancies. *J Leukoc Biol* 2013;94(6):1141–57.
63. Rubnitz J.E., Inaba H., Ribeiro R.C. et al. NKAML: a pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(6):955–9.
64. Curti A., Ruggeri L., D'Addio A. et al. Successful transfer of alloreactive haploidentical KIR ligand-mismatched natural killer cells after infusion in elderly high risk acute myeloid leukemia patients. *Blood* 2011;118(12):3273–9.
65. Meller B., Frohn C., Brand J.-M. et al. Monitoring of a new approach of immunotherapy with allogeneic (111)In-labelled NK cells in patients with renal cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(3):403–7.
66. Luznik L., Jones R.J., Fuchs E.J. High dose cyclophosphamide for GVHD prevention. *Curr Opin Hematol* 2010;17(6):493–9.
67. Ciurea S.O., Zhang M.-J., Bacigalupo A.A. et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;126(8):1033–40.
68. McCurdy S.R., Kanakry J.A., Showel M.M. et al. Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide. *Blood* 2015;125(19):3024–31.
69. Kasamon Y.L., Luznik L., Leffell M.S. et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(4):482–9.
70. Kanakry J.A., Kasamon Y.L., Bolaños-Meade J. et al. Absence of post-transplantation lymphoproliferative disorder after allogeneic blood or marrow transplantation using post-transplantation cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(10):1514–7.
71. Ruggeri A., Sun Y., Labopin M. et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prophylaxis in haploidentical transplant. *Haematologica* 2017;102(2):401–410.

72. Rubio M.T., Savani B.N., Labopin M. et al. Impact of conditioning intensity in T-replete haplo-identical stem cell transplantation for acute leukemia: a report from the acute leukemia working party of the EBMT. *J Hematol Oncol* 2016;9:25.
73. Raiola A.M., Dominiotto A., Ghiso A. et al. Unmanipulated Haploidentical Bone Marrow Transplantation and Posttransplantation Cyclophosphamide for Hematologic Malignancies after Myeloablative Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):117–22.
74. Пирогова О.В., Моисеев И.С., Бабенко Е.В. и др. Профилактика острой реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: сравнение эффективности программ на основе антилимфоцитарного глобулина или циклофосфамида. *Клиническая онкогематология* 2016;9(4):391–7. [Pirogova O.V., Moiseev I.S., Babenko E.V. Prevention of acute graft-versus-host reaction after allogeneic unrelated hematopoietic stem cell transplantation: comparison of effectiveness of treatment regimens based on anti-thymocyte globulin and cyclophosphamide. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2016;9(4):391–7. (In Russ.)].
75. Grosso D., Carabasi M., Filicko-O'Hara J. et al. A 2-step approach to myeloablative haploidentical stem cell transplantation: a phase 1/2 trial performed with optimized T-cell dosing. *Blood* 2011;118(17):4732–9.
76. Grosso D., Gaballa S., Alpdogan O. et al. A two-step approach to myeloablative haploidentical transplantation: low nonrelapse mortality and high survival confirmed in patients with earlier stage disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(4):646–52.
77. Symington F.W., Symington B.E., Liu P.Y. et al. The relationship of serum IL-6 levels to acute graft-versus-host disease and hepatorenal disease after human bone marrow transplantation. *Transplantation* 1992;54(3):457–62.
78. Wall D.A., Sheehan K.C. The role of tumor necrosis factor and interferon gamma in graft-versus-host disease and related immunodeficiency. *Transplantation* 1994;57(2):273–9.
79. Heine A., Held S.A.E., Daecke S.N. et al. The JAK-inhibitor ruxolitinib impairs dendritic cell function *in vitro* and *in vivo*. *Blood* 2013;122(7):1192–202.
80. Spoerl S., Mathew N.R., Bscheider M. et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood* 2014;123(24):3832–42.
81. Choi J., Cooper M.L., Alahmari B. et al. Pharmacologic blockade of JAK1/JAK2 reduces GVHD and preserves the graft-versus-leukemia effect. *PLoS One* 2014;9(10):e109799.
82. PTCy and Ruxolitinib GVHD Prophylaxis in Myelofibrosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02806375].
83. Zeiser R., Burchert A., Lengerke C. et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 2015;29(10):2062–8.
84. de Lima M., Giral S., Thall P.F. et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. *Cancer* 2010;116(23):5420–31.
85. Schroeder T., Czibere A., Platzbecker U. et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2013;27(6):1229–35.
86. Schroeder T., Rachlis E., Bug G. et al. Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions—a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(4):653–60.
87. Sánchez-Abarca L.I., Gutierrez-Cosio S., Santamaría C. et al. Immunomodulatory effect of 5-azacytidine (5-azaC): potential role in the transplantation setting. *Blood* 2010;115(1):107–21.
88. Koreth J., Stevenson K.E., Kim H.T. et al. Bortezomib-based graft-versus-host disease prophylaxis in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3202–8.
89. Lazarus H.M., Koc O.N., Devine S.M. et al. Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(5):389–98.
90. Macmillan M.L., Blazar B.R., DeFor T.E., Wagner J.E. Transplantation of *ex-vivo* culture-expanded parental haploidentical mesenchymal stem cells to promote engraftment in pediatric recipients of unrelated donor umbilical cord blood: results of a phase I-II clinical trial. *Bone Marrow Transplant* 2009;43(6):447–54.
91. Poloni A., Leoni P., Buscemi L. et al. Engraftment capacity of mesenchymal cells following hematopoietic stem cell transplantation in patients receiving reduced-intensity conditioning regimen. *Leukemia* 2006;20(2):329–35.
92. Wu Y., Wang Z., Cao Y. et al. Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells with a myeloablative regimen for refractory/relapsed hematologic malignancy. *Ann Hematol* 2013;92(12):1675–84.
93. Di Stasi A., Milton D.R., Poon L.M. et al. Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen-matched unrelated and related donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(12):197–81.
94. Raiola A.M., Dominiotto A., di Grazia C. et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(10):1573–9.
95. Mo X.-D., Tang B.-L., Zhang X.-H. et al. Comparison of outcomes after umbilical cord blood and unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 2016;139(9):2106–15.
96. Субботина Н.Н., Долгополов И.С., Попа А.В. и др. Гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с острыми миелоидными лейкозами: эволюция метода и собственные данные. *Клиническая онкогематология* 2014;7(2):131–6. [Subbotina N.N., Dolgoplov I.S., Popa A.V. et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with acute myeloid leukemia: evolution of method and our data. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2014;7(2):131–6. (In Russ.)].
97. Carapito R., Jung N., Kwemou M. et al. Matching for the nonconventional MHC-I MICA gene significantly reduces the incidence of acute and chronic GVHD. *Blood* 2016;128(15):1979–86.
98. Ringdén O., Labopin M., Ciceri F. et al. Is there a stronger graft-versus-leukemia effect using HLA-haploidentical donors compared with HLA-identical siblings? *Leukemia* 2016;30(2):447–55.
99. Gluckman E., Broxmeyer H.A., Auerbach A.D. et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321(17):1174–8.
100. Kekre N., Antin J.H. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. *Blood* 2014;124(3):334–43.
101. Milano F., Gooley T., Wood B. et al. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease. *N Engl J Med* 2016;375(10):944–53.
102. Hayani A., Lampeter E., Viswanatha D. et al. First report of autologous cord blood transplantation in the treatment of a child with leukemia. *Pediatrics* 2007;119(1):e296–300.
103. Porter D.L. Allogeneic immunotherapy to optimize the graft-versus-tumor effect: concepts and controversies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:292–8.
104. Nikiforow S., Alyea E.P. Maximizing GVL in allogeneic transplantation: role of donor lymphocyte infusions. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014(1):570–5.

105. Porter D.L., Collins R.H., Shpilberg O. et al. Long-term follow-up of patients who achieved complete remission after donor leukocyte infusions. *Biol Blood Marrow Transpl* 1999;5(4):253–61.
106. Krishnamurthy P., Potter V.T., Barber L.D. et al. Outcome of Donor Lymphocyte Infusion after T Cell–depleted Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Biol Blood Marrow Transpl* 2013;19(4):562–8.
107. O'Reilly R.J., Lacerda J.F., Lucas K.G. et al. Adoptive cell therapy with donor lymphocytes for EBV-associated lymphomas developing after allogeneic marrow transplants. *Important Adv Oncol* 1996:149–66.
108. Heslop H.E., Slobod K.S., Pule M.A. et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. *Blood* 2010;115(5):925–35.
109. Bollard C.M., Gottschalk S., Torrano V. et al. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein-Barr virus latent membrane proteins. *J Clin Oncol* 2014;32(8):798–808.
110. Leen A.M., Myers G.D., Sili U. et al. Monoculture-derived T lymphocytes specific for multiple viruses expand and produce clinically relevant effects in immunocompromised individuals. *Nat Med* 2006;12(10):1160–6.
111. Leen A.M., Heslop H.E., Brenner M.K. Antiviral T-cell therapy. *Immunol Rev* 2014;258(1):12–29.
112. Deo S.S., Gottlieb D.J. Adoptive T-cell therapy for fungal infections in haematology patients. *Clin Transl Immunol* 2015;4(8):e40.
113. Weber G., Caruana I., Rouce R.H. et al. Generation of Tumor Antigen-Specific T Cell Lines from Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia – Implications for Immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2013;19(18):5079–91.
114. Weber G., Gerdemann U., Caruana I. et al. Generation of multi-leukemia antigen-specific T cells to enhance the graft-versus-leukemia effect after allogeneic stem cell transplant. *Leukemia* 2013;27(7):1538–47.
115. Bornhäuser M., Thiede C., Platzbecker U. et al. Prophylactic transfer of BCR-ABL-, PR1-, and WT1-reactive donor T cells after T cell-depleted allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2011;117(26):7174–84.
116. Gerdemann U., Katari U., Christin A.S. et al. Cytotoxic T lymphocytes simultaneously targeting multiple tumor-associated antigens to treat EBV negative lymphoma. *Mol Ther* 2011;19(12):2258–68.
117. Shafer J.A., Cruz C.R., Leen A.M. et al. Antigen-specific cytotoxic T lymphocytes can target chemoresistant side-population tumor cells in Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2010;51(5):870–80.
118. Dudley M.E., Rosenberg S.A. Adoptive-cell-transfer therapy for the treatment of patients with cancer. *Nat Rev Cancer* 2003;3(9):666–75.
119. Rosenberg S.A., Restifo N.P. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015;348(6230):62–8.
120. Noonan K.A., Huff C.A., Davis J. et al. Adoptive transfer of activated marrow-infiltrating lymphocytes induces measurable anti-tumor immunity in the bone marrow in multiple myeloma. *Sci Transl Med* 2015;7(288):288ra78.
121. Ochi T., Fujiwara H., Okamoto S. et al. Novel adoptive T-cell immunotherapy using a WT1-specific TCR vector encoding silencers for endogenous TCRs shows marked anti-leukemia reactivity and safety. *Blood* 2011;118(6):1495–503.
122. Tawara I., Masuya M., Kageyama S. et al. Adoptive Transfer of WT1-Specific TCR Gene-Transduced Lymphocytes in Patients with Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. *ASH Annual Meeting* – 2015. Abstr. 97.
123. Koehne G., Kosuri S., Doubrovina E. et al. Wilms' Tumor 1 Protein Is Highly Expressed on Malignant Plasma Cells and Provides a Novel Target for Immuno-therapeutic Approaches. *ASH Annual Meeting* – 2015. Abstr. 98.
124. Rapoport A.P., Stadtmauer E.A., Binder-Scholl G.K. et al. NY-ESO-1 specific TCR engineered T-cells mediate sustained antigen-specific antitumor effects in myeloma. *Nat Med* 2015;21(8):914–21.
125. Bacigalupo A., Sica S. HLA Haplotype Mismatch Transplants and Posttransplant Cyclophosphamide. *Adv Hematol* 2016;2016:7802967.
126. Nagler A., Labopin M., Gorin N.-C. et al. Intravenous busulfan for autologous stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia: a survey of 952 patients on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2014;99(8):1380–6.
127. Claude Gorin N. Autologous stem cell transplantation versus alternative allogeneic donor transplants in adult acute leukemias. *Semin Hematol* 2016;53(2):103–10.
128. Dai H., Wang Y., Lu X., Han W. Chimeric Antigen Receptors Modified T-Cells for Cancer Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2016;108(7):djv439.
129. Maus M.V., Grupp S.A., Porter D.L., June C.H. Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. *Blood* 2014;123(17):2625–35.
130. Chu J., Deng Y., Benson D.M. et al. CS1-specific chimeric antigen receptor (CAR)-engineered natural killer cells enhance *in vitro* and *in vivo* antitumor activity against human multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28(4):917–27.
131. Jiang H., Zhang W., Shang P. et al. Transfection of chimeric anti-CD138 gene enhances natural killer cell activation and killing of multiple myeloma cells. *Mol Oncol* 2014;8(2):297–310.
132. Roberts M.R., Cooke K.S., Tran A.C. et al. Antigen-specific cytotoxicity by neutrophils and NK cells expressing chimeric immune receptors bearing zeta or gamma signaling domains. *J Immunol* 1998;161(1):375–84.
133. Badowski M.S., Zhang T., Tsang T.C., Harris D.T. Chimeric antigen receptors for stem cell based immunotherapy. *J Exp Ther Oncol* 2009;8(1):53–63.
134. Gschwend E., Oliveira S.D., Kohn D.B. Hematopoietic Stem Cells for Cancer Immunotherapy. *Immunol Rev* 2014;257(1):237–49.
135. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=CAR+T&Search=Search>.
136. Шишкин А.М. Разработка метода адоптивной иммунотерапии раково-эмбриональный антиген позитивных опухолей человека. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 128 с. [Shishkin A.M. Development of the method of adoptive immunotherapy for cancer-embryonic antigen of positive human tumors. Dissert. D. Sci. Moscow, 2015. 128 p. (In Russ.)].
137. DeWitt M.A., Magis W., Bray N.L. et al. Selection-free genome editing of the sickle mutation in human adult hematopoietic stem/progenitor cells. *Sci Transl Med* 2016;8(360):360ra134.
138. Ye L., Wang J., Tan Y. et al. Genome editing using CRISPR-Cas9 to create the HPFH genotype in HSPCs: An approach for treating sickle cell disease and β -thalassemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(38):10661–5.
139. Wang J., Quake S.R. RNA-guided endonuclease provides a therapeutic strategy to cure latent herpesviridae infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(36):13157–62.
140. Khan F.A., Pandupispitasari N.S., Chun-Jie H. et al. CRISPR/Cas9 therapeutics: a cure for cancer and other genetic diseases. *Oncotarget* 2016;7(32):52541–52.
141. Hu X. CRISPR/Cas9 system and its applications in human hematopoietic cells. *Blood Cells Mol Dis* 2016;62:6–12.
142. Porteus M.H. Genome Editing of the Blood: Opportunities and Challenges. *Curr Stem Cell Rep* 2015;1(1):23–30.
143. Jiang Z., Han Y., Cao X. Induced pluripotent stem cell (iPSCs) and their application in immunotherapy. *Cell Mol Immunol* 2014;11(1):17–24.

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

А.А. Осипова¹, Е.В. Семенова¹, Е.В. Морозова¹, Т.А. Быкова¹, В.Н. Овечкина¹,
А.С. Боровкова¹, П.В. Кожокар¹, О.В. Паина¹, С.В. Разумова¹, Е.В. Бабенко¹, А.Л. Алянский¹,
Т.Л. Гиндина¹, И.М. Бархатов¹, Б.И. Смирнов², Л.С. Зубаровская¹, Б.В. Афанасьев¹

¹Научно-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; ²ФГАОУ 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. Osipova¹, E.V. Semenova¹, E.V. Morozova¹, T.A. Bykova¹, V.N. Ovechkina¹, A.S. Borovkova¹,
P.V. Kozhokar¹, O.V. Paina¹, S.V. Razumova¹, E.V. Babenko¹, A.L. Alyanskiy¹, T.L. Gindina¹,
I.M. Barkhatov¹, B.I. Smirnov², L.S. Zubarovskaya¹, B.V. Afanasiev¹

¹Raisa 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;

²Saint 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 ($\text{del } 13\text{q}$, $\text{del } 5\text{q}$, $\text{t } (6;9) (\text{p}23;\text{q}34)$, $\text{t } (8;21)$, $\text{t } (1;7)$, 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, неродственной, 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⁺ в трансплантате составило 3–10,5 × 10⁶/кг веса пациента (медиана — 5 × 10⁶/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/м² + цитозар 4 г/м² + ломустин 120 мг/м²) — 24 пациента; треоульфансодержащие режимы (треоульфан 42 г/м² + циклофосфан 120 мг/кг) — 6 больных. РИК применяли у 29 (49 %) пациентов: флударабин 150–180 мг/м² + бусульфан 8 мг/кг — 12 пациентов; флударабин 150–180 мг/м² + мелфалан 140 мг/м² — 12 больных; флударабин 150 мг/м² + 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>	%
Число пациентов		59	100
Пол	Мужчины	39	66
	Женщины	20	34
Возраст по классификации ВОЗ	Дети до 10	36	61
	Подростки старше 10	23	39
Диагноз	РЦ	13	22
	МДС с избытком бластов	15	25
	ОМЛ, связанный с миелодисплазией	21	35
	ЮММЛ	11	18
Кариотип	Нормальный	20	34
	-7	18	31
	Комплексные поломки	9	15
	Другие цитогенетические аномалии	12	20
Терапия до трансплантации КМ (ТКМ)	Высокодозная ХТ	23	39
	Дифференцировочная терапия и/или гипометилирование ± низкие дозы ХТ	25	42
	Без терапии	11	19
Клеточность КМ на момент ТКМ	Гипоклеточный	20	34
	Нормоклеточный	33	56
	Гиперклеточный	6	10
Количество бластов на момент ТКМ	< 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 ⁺ /кг > 5,0 × 10 ⁶	32	54
	CD 34 ⁺ /кг < 5,0 × 10 ⁶	27	46
Режим кондиционирования	МАК	30	51
	РИК	29	49
Профилактика острой РТПХ	CsA-содержащая	35	59
	Тх-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-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 ($p = 0,474$), прогрессией заболевания ($p = 0,070$).

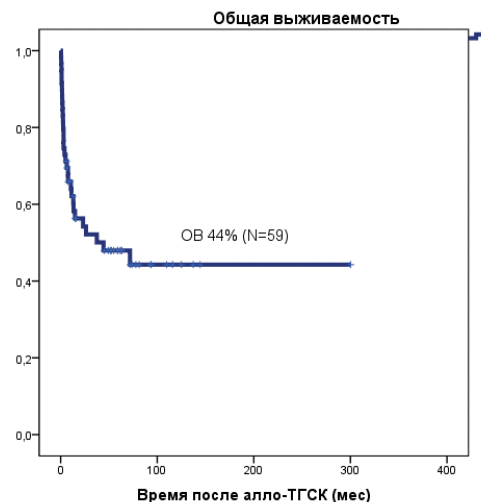


Рис. 1. ОВ детей и подростков с МДС/МПЗ после алло-ТГСК

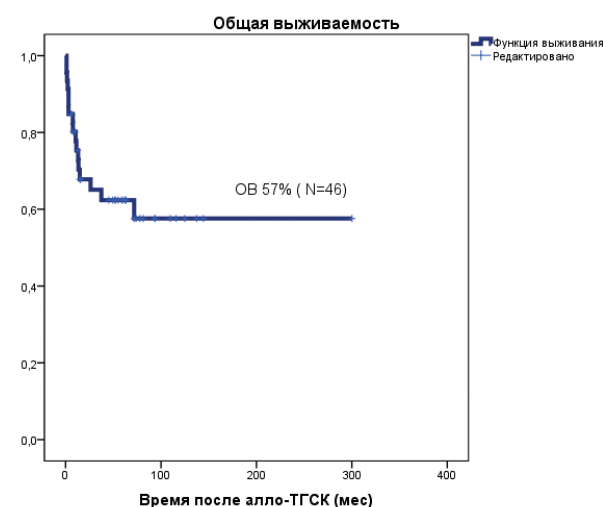


Рис. 2. ОВ детей и подростков с МДС, у которых достигнуто приживание донорских ГСК после алло-ТГСК

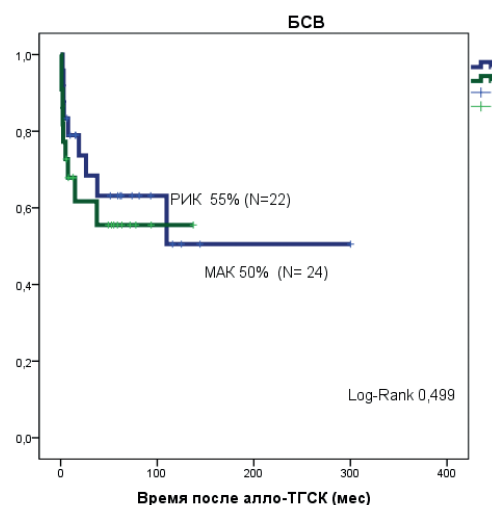


Рис. 3. БСВ детей и подростков с МДС/МПЗ после алло-ТГСК в зависимости от интенсивности режима кондиционирования

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
Инфекционные осложнения			
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
Токсические осложнения			
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 %, $n = 29$ ($p = 0,147$).

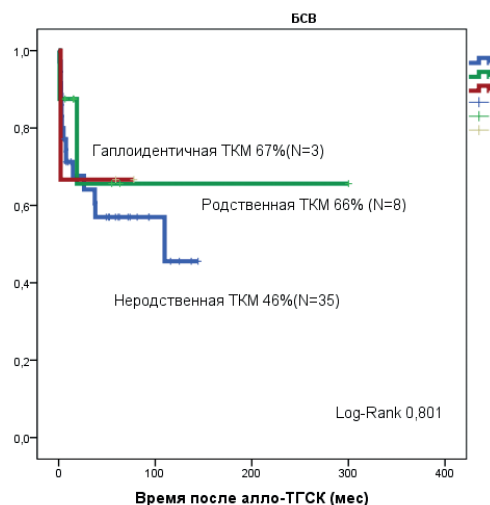


Рис. 4. БСВ детей и подростков с МДС/МПЗ после алло-ТГСК в зависимости от типа донора

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

Клиническое значение полиморфизма гена тиопуринометилтрансферазы у детей с острым лимфобластным лейкозом при проведении программной терапии

О.В. Петина, А.А. Зборовская, М.Л. Матевосян, Т.В. Савицкая, О.В. Алейникова

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053 Минский район, дер. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43

Контактные данные: Ольга Владимировна Петина o.vpetina@mail.ru

Представлены данные оценки генетического полиморфизма тиопуринометилтрансферазы (Thiopurine S-methyltransferase, TPMT) у 97 детей разного возраста, больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Полученные частотные характеристики встречаемости генотипов TPMT: *1 – 90,7 %, *3A – 8,3 %, *3C – 1,0 % сопоставимы с опубликованными литературными данными. При анализе связи генетического полиморфизма TPMT с токсичностью проводимого лечения по протоколу ALL-MB-2002 установлено достоверное преобладание тяжелой гематологической токсичности у гетерозиготных носителей мутантных аллелей в сравнении с носителями «дикого» типа. Установлено увеличение длительности тяжелой нейтропении на этапах консолидации при генетическом полиморфизме TPMT. Генетический полиморфизм TPMT не ухудшал результаты терапии ОЛЛ. Выявлена связь генетического полиморфизма TPMT с развитием второй опухоли.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, острый лимфобластный лейкоз, дети, программная терапия, гематологическая токсичность

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-78-84

Clinical significance of polymorphism of thiopurine methyltransferase gene in children with acute lymphoblastic leukemia during programmed therapy

O. V. Petina, A. A. Zborovskaya, M. L. Matevosyan, T. V. Savitskaya, O. V. Aleynikova

Republican Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany village, Minsk region 223053, Republic of Belarus

Data on estimation of genetic polymorphism thiopurine methyltransferase (TPMT) at 97 children of different ages with acute lymphoblastic leukemia (ALL) presented. Studied frequency characteristics of TPMT genotypes: *1 – 90.7 %, *3A – 8.3 %, *3C – 1.0 % comparable with published data. During the analysis of connection of genetic polymorphism TPMT с toxicity of treatment on ALL-MB-2002 protocol it was established significant predominance of severe hematological toxicity at heterozygous patients with mutant alleles in comparison with “wild type” patients. Increasing of severe neutropenia on consolidation stages showed in case of genetic polymorphism of TPMT. Genetic polymorphism did not affect results of ALL treatment. Correlation between TPMT polymorphism and second cancer established.

Key words: genetic polymorphism, acute lymphoblastic leukemia, children, program therapy, hematological toxicity

Введение

С внедрением в лечение острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) программной терапии началась новая эра в развитии онкогематологии. Сегодня шанс на выздоровление имеют около 90 % вновь заболевших детей [1]. Однако с внедрением интенсивной полихимиотерапии (ПХТ) отмечалась выраженная токсичность проводимого лечения с развитием широкого спектра ближайших и отдаленных последствий [2–4]. Последующие успехи в лечении ОЛЛ у детей были достигнуты путем снижения токсичности ПХТ,

а также улучшения эффективности лечения, с учетом индивидуальных особенностей организма, включая диагностику генетических факторов недостаточности ферментных систем, участвующих в метаболизме лекарственных средств [5, 6].

В лечении ОЛЛ особую роль играют антиметаболиты, включая 6-меркаптопурин (6-МР), являющийся базовым препаратом протокола ALL-MB-2002 [4, 6]. В метаболизме 6-МР решающая роль принадлежит ферменту тиопуринометилтрансферазе (Thiopurine S-methyltransferase, TPMT). TPMT-фер-

мент, ответственный за II фазу метаболизма 6-МР, катализирует S-метилование препарата и, таким образом, его инактивирует. Активность этого фермента у людей различается, что связано с генетическим полиморфизмом гена *TPMT*. Впервые молекулярный механизм дефицита *TPMT* был описан в 1995 г. [7, 8]. В настоящее время известно более 20 полиморфных вариантов гена, при этом наибольшее клиническое значение у детей с гемобластозами придается следующим генетическим аллелям: *TPMT*3A*, *TPMT*3C*, *TPMT*2* [8–11]. Отмечается выраженная вариабельность встречаемости дефицита *TPMT* в зависимости от этнической принадлежности, в европейской популяции частота выявления гетерозиготного носительства аллелей составляет около 10 %, гомозиготного – около 1 % [8, 10, 12].

Самое крупное исследование частоты встречаемости полиморфизма *TPMT* проведено Е.В. Самочатовой (2009) в Российской Федерации (РФ). В анализ вошло 995 человек, из них 446 детей со злокачественными новообразованиями, из них – 272 ребенка с ОЛЛ. Установлено, что самый частый полиморфный вариант *TPMT*3A* при общей частоте вариантов аллелей в исследовании – 5,5 %. В этом же исследовании изучено влияние полиморфизма *TPMT* на исходы лечения ОЛЛ у детей, статистической достоверности не получено [8]. Н.В. Чупова (2004) изучала связь токсичности 6-МР в группах гетерозиготных по *TPMT* пациентов в сравнении с носителями «дикого» типа на консолидирующей терапии ОЛЛ. Всего в исследование включено 59 детей, жителей РФ. Выявлено преобладание эпизодов анемий и тромбоцитопений, длительности нейтропении и количества инфекционных эпизодов у пациентов с гетерозиготным генотипом *TPMT*. Статистически значимых различий по гематологической токсичности и количеству инфекционных эпизодов в исследовании Н.В. Чуповой обнаружено не было. Однако гетерозиготные пациенты в 2 раза чаще пропускали терапию 6-МР в сравнении со 2-й группой, причем почти в половине случаев вследствие развития агранулоцитоза ($p = 0,0087$) [13]. Имеются данные, что пациенты с ОЛЛ в сочетании с генетическим полиморфизмом *TPMT* в отдаленном периоде имеют повышенный риск развития вторичных опухолей головного мозга [14].

Все вышесказанное определяет актуальность изучения частотных характеристик носительства гена *TPMT* и влияние генетического полиморфизма на переносимость проводимой терапии и исходы у детей с ОЛЛ. До настоящего времени в Республике Беларусь (РБ) исследование частоты встречаемости полиморфизма *TPMT* и его влияние на токсичность проводимой терапии ОЛЛ с использованием 6-МР не проводилось.

Материалы и методы

Пациенты

В анализ частоты встречаемости полиморфизма гена *TPMT* включены 97 детей с ОЛЛ, получавших лечение по протоколу ALL-MB-2002 в 2005–2007 гг. на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Минск, РБ). Подробное описание и схема протокола ALL-MB-2002 были опубликованы ранее [4, 6]. Медиана возраста составила 5 (1–18) лет, отношение мальчики/девочки – 1,37:1. Большинство пациентов имели не Т-фенотип – 88 (90,7 %) пациентов. У 9 (9,3 %) был выявлен Т-фенотип. Из 97 детей с ОЛЛ, включенных в исследование в соответствии с критериями протокола, 70 отнесены к стандартной группе риска, 21 – к промежуточной и 6 – к группе высокого риска. При проведении терапии умерли от осложнений 5 детей, из них 2 ребенка на этапе индукции ремиссии и 3 ребенка в состоянии ремиссии. При этом 3 детей относились к группе высокого риска и по 1 ребенку – к группе стандартного и к группе промежуточного риска.

Связь полиморфизма *TPMT* с токсичностью оценивалась у 91 пациента на этапах консолидации ремиссии, так как 6 детей, относящихся к группе высокого риска, не получали оцениваемый этап терапии. Для оценки интенсивности побочного действия цитотоксической терапии в исследовании была использована шкала оценки токсичности Common Toxicity Criteria (СТС), рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения для применения в практической онкологии.

Анализ выживаемости и риск развития второй опухоли оценен у 97 пациентов по состоянию на 01.10.2016 г., медиана наблюдения – 110 мес. За период наблюдения у 1 пациента через 6 лет после окончания терапии ОЛЛ диагностирована опухоль центральной нервной системы (ЦНС) (ребенок не получал профилактическое облучение ЦНС).

Методы

Полиморфизм генов определяли методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПДРФ-метод), принцип которого заключается в полимеразной цепной реакции-амплификации интересующего фрагмента ДНК и его последующем расщеплении соответствующей рестриктазой [15, 16].

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы R-statistics, версия 3.2.0, R Foundation for Statistical Computing, лицензия GNU GPL. Оценка статистической значимости различий между сравниваемыми количественными показателями проводилась U-тестом Манна–Уитни.

Бессобытийная выживаемость (EFS) и кумулятивная частота (CI) второй опухоли были оценены с помощью метода Каплана–Майера. Сравнение в группах по индивидуальным параметрам проводилось с помощью χ^2 теста. Все различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Частота встречаемости генетического полиморфизма *TPMT* у пациентов, получавших лечение ОЛЛ в белорусском центре, соответствует аналогичным данным исследования, проведенного в Великобритании на сопоставимой группе пациентов (табл. 1) [12]. При этом самым частым полиморфным аллелем в нашем исследовании был *TPMT*3A*, реже встречался *TPMT*3C*, что согласуется с данными большого исследования Е.В. Самочатовой (2009) для детей со злокачественными новообразованиями, другой патологией и здоровых доноров РФ [8, 13]. Нами не выявлено ни одного гомозиготного носителя полиморфного гена *TPMT*, что, вероятно, обусловлено низкой частотой встречаемости данного варианта.

Таблица 1. Генотип гена *TPMT* у детей с ОЛЛ в РБ

Генотип <i>TPMT</i>	РНПЦ ДОГИ <i>n</i> = 97 (%)	H.L. Mc-Leod [12] <i>n</i> = 147 (%)	<i>p</i>
W/W (гомозиготный «дикий» тип <i>TPMT*1</i>)	88 (90,7)	130 (88,4)	0,57
W/M (мутантный гетерозиготный тип <i>TPMT*3A</i> и <i>TPMT*3C</i>)	9 (9,3) Из них: <i>TPMT*3A</i> – 8 (8,3); <i>TPMT*3C</i> – 1 (1)	16 (10,9)	0,69
M/M (мутантный гомозиготный тип <i>TPMT*3A</i> и <i>TPMT*3C</i>)	0 (0)	1 (0,7)	0,42

Среди детей с «диким» типом *TPMT*1* ($n = 88$) – 62 ребенка были распределены в группу стандартного риска, 21 – в группу промежуточного риска и 5 – в группу высокого риска, а из 9 носителей полиморфных генов – 8 были отнесены к группе стандартного риска и 1 – к группе промежуточного риска.

Учитывая сопоставимые дозы химиопрепаратов на консолидирующих этапах лечения для стандартной и промежуточной групп риска, мы посчитали возможным для целей настоящего анализа объединить эти 2 группы пациентов. Оценка клинического значения влияния полиморфизма гена *TPMT* на развитие гематологической токсичности и частоты инфекционных

Таблица 2. Частота токсичности у пациентов с ОЛЛ групп стандартного и промежуточного риска на этапе консолидации 1 протокола ALL-MB-2002 в зависимости от полиморфных вариантов гена *TPMT*, $n = 91$

Показатель	Токсичность III–IV степени по шкале CTC		
	<i>TPMT*1</i> , <i>n</i> = 82	<i>TPMT*3A</i> , <i>*3C</i> , <i>n</i> = 9	<i>p</i>
Гемоглобин	5 (6,1 %)	2 (22,2 %)	0,08
Лейкоциты	21 (25,6 %)	4 (44,4 %)	0,23
Нейтрофилы, из них:	62 (75,6 %)	9 (100 %)	0,09
III степень по шкале CTC	25 (30,5 %)	2 (22,2 %)	0,6
IV степень по шкале CTC	37 (45,1 %)	7 (77,8 %)	0,06
Тромбоциты	5 (6,1 %)	3 (33,3 %)	0,006 ^a
Билирубин	2 (2,4 %)	0 (0 %)	0,64
АЛТ/АСТ	35 (42,7 %)	5 (55,6 %)	0,46
Инфекционные осложнения	6 (7,3 %)	2 (22,2 %)	0,13

Примечание (здесь и в табл. 3 и 4). ^a – $p < 0,05$ по сравнению с «диким» типом гена *TPMT*; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза.

Таблица 3. Частота токсичности у пациентов с ОЛЛ групп стандартного и промежуточного риска на этапе консолидации 2 протокола ALL-MB-2002 в зависимости от полиморфных вариантов гена *TPMT*, $n = 89$

Показатель	Токсичность III–IV степени по шкале CTC		
	<i>TPMT*1</i> , <i>n</i> = 80	<i>TPMT*3A</i> , <i>*3C</i> , <i>n</i> = 9	<i>p</i>
Гемоглобин	10 (12,5 %)	1 (11,1 %)	0,9
Лейкоциты	15 (18,8 %)	1 (11,1 %)	0,57
Нейтрофилы, из них:	52 (65 %)	8 (88,9 %)	0,15
III степень по шкале CTC	17 (21,3 %)	1 (11,1 %)	0,47
IV степень по шкале CTC	35 (43,8 %)	7 (77,8 %)	0,05 ^a
Тромбоциты	8 (10 %)	3 (33,3 %)	0,04 ^a
Билирубин	0	0	
АЛТ/АСТ	13 (16,3 %)	1 (11,1 %)	0,69
Инфекционные осложнения	4 (5 %)	1 (11,1 %)	0,45

эпизодов пациентов с ОЛЛ стандартной и промежуточной групп риска при проведении консолидаций 1, 2, 3 представлена в табл. 2–4.

Таблица 4. Частота токсичности у пациентов с ОЛЛ групп стандартного и промежуточного риска на этапе консолидации 3 протокола ALL-MB-2002 в зависимости от полиморфных вариантов гена *TPMT*, $n = 87$

Показатель	Токсичность III–IV степени по шкале СТС		
	<i>TPMT*1</i> , $n = 79$	<i>TPMT*3A</i> , $*3C$, $n = 8$	p
Гемоглобин	9 (11,4 %)	1 (12,5 %)	0,93
Лейкоциты	12 (15,2 %)	2 (25 %)	0,47
Нейтрофилы, из них:			
III степень по шкале СТС	51 (64,6 %)	8 (100 %)	0,04 ^a
IV степень по шкале СТС	12 (15,2 %)	3 (37,5 %)	0,11
	39 (49,4 %)	5 (62,5 %)	0,47
Тромбоциты	8 (10,1 %)	2 (25 %)	0,21
Билирубин	0	0	
АЛТ/АСТ	12 (15,2 %)	0	0,24
Инфекционные осложнения	4 (5,1 %)	1 (12,5 %)	0,39

На консолидации 1 у носителей полиморфных генов достоверно чаще регистрировалась тромбоцитопения тяжелой степени (33,3 % и 6,1 % соответственно; $p = 0,006$), а также отмечалась тенденция к учащению анемии (22,2 % и 6,1 % соответственно; $p = 0,08$). Также отмечались заметные различия в частоте нейтропении (100 % и 75,6 % соответственно; $p = 0,09$), при этом нейтропения IV степени по шкале СТС встречалась в 1,7 раза чаще в группе носителей *TPMT*3A*, $*3C$ (77,8 % и 45,1 %; $p = 0,06$).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, у обследованных пациентов достоверно чаще отмечались эпизоды тромбоцитопении в группе с полиморфизмом *TPMT*3A*, $*3C$ в сравнении с «диким» типом (33,3 % и 10 % соответственно; $p = 0,04$). Также в группе с полиморфизмом чаще регистрировалась нейтропения III–IV степени по шкале СТС (88,9 % и 65 % соответственно; $p = 0,15$), при этом эпизоды тяжелой нейтропении наблюдались в 1,8 раза чаще (77,8 % и 43,8 % соответственно; $p = 0,05$).

Согласно данным, представленным в табл. 2–4, наиболее частым осложнением, связанным с химиотерапией (ХТ), является нейтропения III–IV степени — 64,6–75,6 % пациентов с «диким» типом *TPMT* и 88,9–100 % детей с генетическим полиморфизмом *TPMT*. При этом тяжелая лейкопения встречалась несколько реже и достоверно не различалась при «диком» и мутантном генотипе *TPMT*. Критическое снижение гемоглобина в нашем исследовании встречалось редко — 6,1–22,2 %. Частота глубокой тромбоцитопении достоверно преобладала в группе детей

с полиморфизмом *TPMT*: на консолидации 1 — 33,3 % и 6,1 % ($p = 0,006$) и на консолидации 2 — 33,3 % и 10 % ($p = 0,04$), на консолидации 3 — в 2,5 раза чаще, без статистической достоверности различий — 25 % и 10,1 % ($p = 0,21$). При этом необходимо отметить, что 1 ребенку из группы носителей полиморфного гена консолидация 3 не была проведена в связи с выраженной токсичностью при проведении предшествующих курсов терапии.

Учитывая, что нейтропения IV степени по шкале СТС была самым частым регистрируемым осложнением на лечении по протоколу ALL-MB-2002, мы провели сравнительный анализ длительности тяжелой нейтропении между пациентами с генетическим полиморфизмом и «диким» типом *TPMT* на консолидациях 1, 2, 3 (рис. 1–3, табл. 5–7). Согласно данным, представленным в табл. 5, при проведении консолидации 1 нейтропения IV степени была зарегистрирована у 37 пациентов с генотипом *TPMT*1* и у 7 больных с генотипом *TPMT*3A*, $*3C$. Медиана длительности тяжелой нейтропении в группе носителей мутантного аллеля была в 1,6 раза выше.

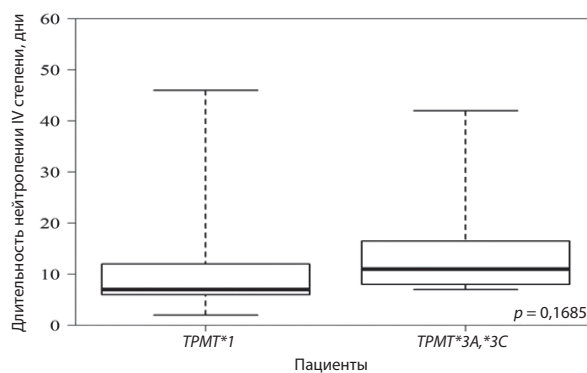


Рис. 1. Медианно-квартильное распределение длительности нейтропении IV степени, консолидация 1

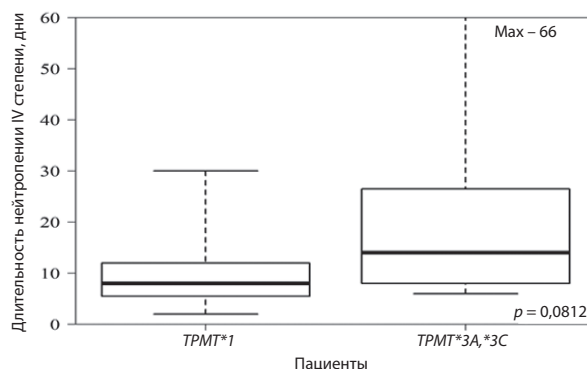


Рис. 2. Медианно-квартильное распределение длительности нейтропении IV степени, консолидация 2

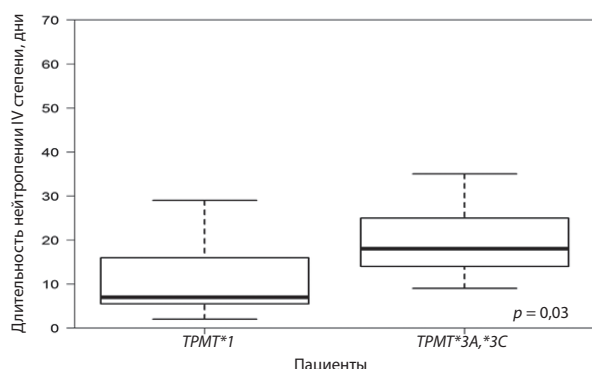


Рис. 3. Медианно-квартильное распределение длительности нейтропении IV степени, консолидация 3

Таблица 5. Медианно-квартильное распределение длительности нейтропении IV степени (дни) на консолидации 1

Показатель	TPMT*1	TPMT*3A, *3C	p
n	37	7	0,1685 Кри- терий Ман- на— Уитни
Минимум	2,0	7,0	
25 %-й процентиль	6,0	8,0	
Медиана	7,0	11,0	
75 %-й процентиль	12,0	16,5	
Максимум	46	42	

Таблица 6. Медианно-квартильное распределение длительности нейтропении IV степени (дни) на консолидации 2

Показатель	TPMT*1	TPMT*3A, *3C	p
n	35	7	0,0812 Кри- терий Ман- на— Уитни
Минимум	2,0	6,0	
25 %-й процентиль	5,5	8,0	
Медиана	8,0	14,0	
75 %-й процентиль	12,0	26,5	
Максимум	30,0	66,0	

Таблица 7. Медианно-квартильное распределение длительности нейтропении IV степени (дни) на консолидации 3

Показатель	TPMT*1	TPMT*3A, *3C	p
n	39	5	0,0291 Кри- терий Ман- на— Уитни
Минимум	2,0	9,0	
25 %-й процентиль	5,5	14,0	
Медиана	7,0	18,0	
75 %-й процентиль	16,0	25,0	
Максимум	29,0	35,0	

Согласно данным, представленным в табл. 7, при проведении консолидации 3 нейтропения IV степени зарегистрирована у 39 пациентов с генотипом *TPMT*1* и у 5 больных с генотипом *TPMT*3A*, **3C*. Медиана длительности тяжелой нейтропении в группе носителей мутантного аллеля была в 2,6 раза выше, различия имели статистическую достоверность.

В соответствии с данными, представленными в табл. 5–7 и на рис. 1–3, для детей с генетическим полиморфизмом *TPMT* длительность нейтропении IV степени была выше, чем в группе без полиморфизма при проведении ХТ по протоколу ALL-MB-2002.

Для оценки влияния генетического полиморфизма *TPMT* на EFS мы разделили пациентов на 2 группы: носители мутантных аллелей *TPMT*3A*, **3C* (группа *TPMT+*) и носители «дикого» типа *TPMT*1* (группа *TPMT-*). В качестве событий учитывали рецидивы, вторые опухоли и летальные исходы. Также оценили риск развития второй опухоли в этих группах (рис. 4).

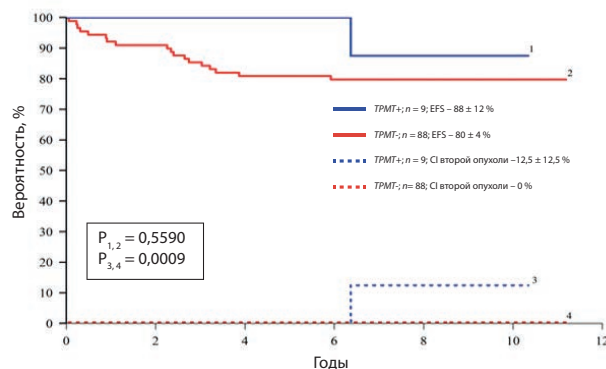


Рис. 4. EFS и риск развития второй опухоли у детей с ОЛЛ в зависимости от генетического полиморфизма *TPMT*

Длительная EFS составила 88 % и 80 % соответственно в группе *TPMT+* и *TPMT-*, различия не имели статистической значимости ($p = 0,56$). Однако риск развития второй опухоли в группе *TPMT+* составил 12,5 %, что было достоверным отличием ($p = 0,0009$).

Заключение

Распознавание генетических факторов, влияющих на метаболизм лекарственных средств, позволяет индивидуализировать терапию, оптимизировать эффективность назначенных препаратов и минимизировать токсичность [17–22]. Генетический полиморфизм *TPMT* представляет собой наиболее частый вариант, влияющий на метаболизм так называемых тиапуринов, включая 6-МР. Полиморфизм может приводить к значительному снижению активности фермента и повышению риска лейкопении, ассоциированной с лечением [23–26]. В настоящее время известно более 20 генетических вариантов с низкой функциональной активностью *TPMT*, 2 из которых — *TPMT*2*

и *TPMT**3 — составляют более 95 % случаев нарушения активности *TPMT* у пациентов [9–11]. Около 10 % людей имеют сниженную активность *TPMT* и в 0,3 % случаев активность фермента не определяется [27, 28].

Для пациентов с низкой активностью *TPMT* или ее отсутствием необходима редукция доз тиопуриновых препаратов, при этом степень снижения дозы может достигать до 90 % с учетом опыта лечения ОЛЛ у детей [22, 29]. Проспективное исследование *TPMT*-генотипа для коррекции дозы показало свою роль по снижению токсичности без потери эффективности лечения.

Необходимо обратить внимание, что в нашем исследовании отсутствовали гомозиготные носители полиморфного гена, для которых проявления гематологической токсичности более выражены. Однако было 7 пациентов с генетическим полиморфизмом *TPMT*, у которых отмечалась длительная нейтропения IV степени на этапах консолидации 1, 2, 3. Длительность нейтропении была в 1,6–2,6 раза выше, чем в группе без полиморфизма, что согласуется с данными исследования Н.В. Чуповой (2004). Несмотря на нейтропению IV степени, частота тяжелых инфекционных эпизодов регистрировалась в 5–7,3 % случаев среди носителей *TPMT**1 и в 11,1–22,2 % среди носителей *TPMT**3A, *3C ($p > 0,05$). Частота тяжелых инфекционных осложнений была несколько выше в группе носителей полиморфных генов, что согласо-

уется с литературными данными [8], однако различия не имели статистической достоверности, что мы связываем с адекватно проводимой сопроводительной терапией.

В нашем исследовании дети с генетическим полиморфизмом *TPMT* имели длительную EFS, сопоставимую с пациентами без наличия мутантных аллелей, что согласуется с литературными данными. Однако нами выявлен 1 ребенок, развивший вторую опухоль через 6 лет после окончания лечения ОЛЛ.

Выводы

Как показало наше исследование, у больных, получающих ХТ для лечения ОЛЛ, тестирование генетического полиморфизма не выявляет всех пациентов группы риска по развитию тяжелой токсичности, так как супрессия кроветворения может быть связана с другими факторами, включая редкие мутации в гене *TPMT*. С нашей точки зрения, это свидетельствует об актуальности анализа генетического полиморфизма *TPMT*.

Решение вопроса о *TPMT*-тестировании может быть рекомендовано в случае развития тяжелой миелотоксичности в процессе лечения ОЛЛ с целью индивидуализации терапии, снижения токсичности и риска развития вторых опухолей и повышения выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schrappe M., Camitta B., Pui C.-H. et al. Long-term results of large prospective trials in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000;14:2193–4.
2. Карачунский А.И., Румянцев А.Г., Штакельберг А. и др. Сравнение протоколов ALL-BFM-90 и ALL-MB-91 для лечения острого лимфобластного лейкоза у детей (предварительные результаты). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 1995;2:10–4. [Karachunskiy A.I., Romyantsev A.G., Shtakelberg A. et al. Comparison of the protocols ALL-BFM-90 and ALL-MB-91 for the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children (preliminary results). *Pediatrics = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 1995;2:10–4. (In Russ.)].
3. Карачунский А.И., Мякова Н.В., Румянцева Ю.В. и др. Результаты мультицентрового исследования лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по программам ALL-MB-91/ALL-BFM-90m: анализ эффективности и токсичности. *Терапевтический архив* 2007;79(7):19–26. [Karachunskiy A.I., Myakova N.V., Romyantseva Yu.V. et al. The results of a multicenter trial of acute lymphoblastic leukemia treatment on ALL-MB91/ALL-BFM90m in children: analysis of efficacy and toxicity. *Tерапевтический архив = Therapeutic archive* 2007;79(7):19–26. (In Russ.)].
4. Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A. et al. Results of the first randomized multicentre trial in childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia* 2008;22(6):1144–53.
5. Блохина Е.Б. Роль генетического полиморфизма в онкологии. *Качественная клиническая практика* 2004;1:2–5. [Blokhina E.B. The role of genetic polymorphism in oncology. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Qualitative clinical practice* 2004;1:2–5. (In Russ.)].
6. Румянцева Ю.В., Карачунский А.И., Румянцев А.Г. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. *Педиатрия* 2009;87(4):19–27. [Romyantseva Yu.V., Karachunskiy A.I., Romyantsev A.G. Optimization of acute lymphoblastic leukemia therapy in children in Russia. *Pediatrics = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2009;87(4):19–27. (In Russ.)].
7. Krynetski E.Y., Schuetz J.D., Calpin A.J. et al. A single point mutation leading to loss of catalytic activity in human thiopurine S-methyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:949–53.
8. Samochatova E.V., Chupova N.V., Rudneva A. et al. TPMT genetic variations in populations of the Russian Federation. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(2):203–8.
9. Yates C.R., Krynetski E.Y., Loennechen T. et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997;126:608.
10. Schaeffeler E., Fischer C., Brockmeier D. et al. Comprehensive analysis of thiopurine S-methyltransferase phenotype-genotype correlation in a large population of German-Caucasians and identification of novel TPMT variants. *Pharmacogenetics* 2004;14:407.
11. Coulthard S.A., Howell C., Robson J., Hall A.G. The relationship between thiopurine methyltransferase activity and genotype in blasts from patients with acute leukemia. *Blood* 1998;92(8):2856–62.
12. McLeod H.L., Coulthard S., Thomas A.E. et al. Analysis of thiopurine methyltransferase

variant alleles in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1999;105:696–700.

13. Чупова Н.В., Самочатова Е.В., Руднева А.Е. и др. Генетический полиморфизм тиопуринов-S-метилтрансферазы в лечении детей с острым лимфобластным лейкозом. *Гематология и трансфузиология* 2005;50(60):3–9. [Chupova N.V., Samochatova E.V., Rudneva A.E. et al. Genetic polymorphism of thiopurine-S-methyltransferase and treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Gematologiya i Transfusiologiya = Hematology and Transfusiologiya* 2005;50(60):3–9. (In Russ.)].
14. Relling M.V., Hancock M.L., Rivera G.K. et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2001–08.
15. Eloualid A., Abidi O., Charif M. et al. Association of the MTHFR A1298C variant with unexplained severe male infertility. *PLoS One* 2012;7(3):e34111.
16. Matsuo K., Hamajima N., Hirai T. et al. Methionine Synthase Reductase Gene A66G Polymorphism is Associated with Risk of

Colorectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2002;3(4):353–9.

17. Leufkens H.G. The interface between pharmacoepidemiology and pharmacogenetics. *Eur J Pharmacol* 2000;410:121.
18. Wang L., McLeod H.L., Weinshilboum R.M. Genomics and drug response. *N Engl J Med* 2011;364:1144.
19. Vesell E.S. Therapeutic lessons from pharmacogenetics. *Ann Intern Med* 1997;126:653.
20. Evans W.E., Relling M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487.
21. Mancinelli L., Cronin M., Sadée W. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *AAPS PharmSci* 2000;2(1):E4.
22. Andersen J.B., Szumlanski C., Weinshilboum R.M. et al. Pharmacokinetics, dose adjustments, and 6-mercaptopurine/methotrexate drug interactions in two patients with thiopurine methyltransferase deficiency. *Acta Paediatr* 1998;87:108.
23. Evans W.E., Horner M., Chu Y.Q. et al. Altered mercaptopurine metabolism, toxic effects, and dosage requirement in a thiopurine methyltransferase-deficient child with

acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr* 1991;119:985.

24. Lennard L., Van Loon J.A., Weinshilboum R.M. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:149.
25. Zelinkova Z., Derijks L.J., Stokkers P.C. et al. Inosine triphosphate pyrophosphatase and thiopurine S-methyltransferase genotypes relationship to azathioprine-induced myelosuppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:44.
26. Evans W.E., Hon Y.Y., Bomgaars L. et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 2001;19:2293–301.
27. Krynetski E.Y., Tai H.L., Yates C.R. et al. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: clinical importance and molecular mechanisms. *Pharmacogenetics* 1996;6:279.
28. McLeod H.L., Lin J.S., Scott E.P. et al. Thiopurine methyltransferase activity in American white subjects and black subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:15.
29. Evans W.E., Johnson J.A. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2001;2:9.

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток при лимфоме Ходжкина. Десятилетний опыт ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Н.Е. Мочкин, В.О. Саржевский, Ю.Н. Дубинина, Е.Г. Смирнова, Д.А. Федоренко,
А.Е. Банникова, Д.С. Колесникова, В.Я. Мельниченко

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России; Россия, 105043, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Контактные данные: Никита Евгеньевич Мочкин nickmed@yandex.ru

В статье представлен современный взгляд на место и значение аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток в лечении лимфомы Ходжкина, а также 10-летние результаты использования аутологичной трансплантации в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Пятилетняя общая выживаемость составила 63 %, 5-летняя безрецидивная выживаемость — 84 %, что соответствует данным ряда международных исследований. Было показано, что достижение полного ответа является основным прогностическим фактором эффективности высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией кроветворных стволовых клеток.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, высокодозная химиотерапия, трансплантация аутологичных кроветворных стволовых клеток

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-85-90

High-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma. 10 years' experience of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center Ministry of Health of Russia

N.E. Mochkin, V.O. Sarzhevskiy, Yu.N. Dubinina, E.G. Smirnova, D.A. Fedorenko,
A.E. Bannikova, D.S. Kolesnikova, V.Ya. Melnichenko

N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center Ministry of Health of Russia;
70 Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105043, Russia

The article represents the role of high-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma and summarizes the results of 10-years' experience of high-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem transplantation cell for Hodgkin lymphoma in N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center. 5-year overall survival was 63 %, 5-year progressive-free survival — 84 % that corresponds with international data. Complete response before high-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem cell was the main independent prognostic factor of transplantation efficacy. transplantation

Key words: Hodgkin lymphoma, high-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — злокачественная опухоль лимфоидной ткани с клональной пролиферацией В-клеток зародышевых центров лимфатических узлов. Данное заболевание является относительно редким (2,1 случая на 100 000 населения и 3149 впервые выявленных случаев в 2015 г.) [1]. Несмотря на относительную редкость, ЛХ является одной из наиболее часто встречающихся онкопатологий у молодых пациентов в возрасте 20–30 лет, что обуславливает высокую социальную значимость данного заболевания.

Современные методы лечения позволяют достичь более чем 95 % 5-летней выживаемости даже при распространенных стадиях заболевания [2]. Несмотря на это, у 15 % пациентов отсутствует ответ на стандартное лечение (рефрактерность) или возникают ранние рецидивы после терапии 1-й линии [2–4]. В этом случае методом выбора становится высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых клеток (ауто-ТКСК) [5–7].

Эффективность ауто-ТКСК при рецидивах ЛХ была доказана в двух рандомизированных исследова-

ниях. В исследовании BNLI, опубликованном в 1993 г., пациенты с рецидивом и рефрактерной формой ЛХ были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получала лечение по схеме miniBEAM, а другая — по протоколу BEAM с последующей ауто-ТКСК. Анализ результатов показал, что 3-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) была достоверно выше в группе ауто-ТКСК (53 % по сравнению с 10 % в группе без ауто-ТКСК) [5], при этом различий в общей выживаемости (ОВ) не было. В другом исследовании, выполненном совместно GHSG и EBMT и опубликованном в 2002 г., пациенты с рецидивом ЛХ после стандартной химиотерапии (ХТ) были рандомизированы на 2 группы, одна из которых получила 4 курса по протоколу Dеха-BEAM, а другая — 2 курса Dеха-BEAM с последующей ауто-ТКСК. Выживаемость свободная от неудач лечения в группе ауто-ТКСК была достоверно выше, чем в группе ВДХТ (55 % и 34 % соответственно). Различий в ОВ также не зарегистрировано [6].

Результаты исследований показали, что химиочувствительность лимфомы является главным прогностическим фактором эффективности аутологичной трансплантации и определяет основное показание к ее проведению [3, 4]. Так, согласно российским клиническим рекомендациям (табл. 1) по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2016 г.), а также рекомендациям EBMT (2010 г.), ASBMT (2015 г.) и NCCN (2017 г.), стандартом для выполнения процедуры является химиочувствительный рецидив [1, 8–10].

Таблица 1. Показания для ауто-ТКСК при ЛХ

Статус заболевания	Рекомендации (категория доказательности)
Полная ремиссия	Не рекомендуется (I)
Химиочувствительный рецидив, ауто-ТКСК ранее не выполнялась	Стандарт (I)
Химиочувствительный рецидив, после ауто-ТКСК	Стандарт (I)
Рефрактерность	Терапевтическая опция (III)

ВДХТ + ауто-ТКСК в качестве «терапии спасения» при химиорезистентных формах ЛХ в настоящее время представляется нецелесообразной [11, 12]. Так, в исследовании, выполненном под руководством С. Moscowitz и опубликованном в 2004 г., у пациентов с химиочувствительной к терапии 2-й линии ЛХ 10-летняя ОВ и БРВ составили 62 % и 66 % соответственно, в то время как при химиорезистентности к терапии 2-й линии 10-летняя ОВ и БРВ составили 23 % и 17 % соответственно ($p < 0,001$) [11]. По данным В. Sirohi (2008), 10-летняя ОВ у пациентов с полной ремиссией

ЛХ на момент выполнения ауто-ТКСК составила 72 % против 54 % у пациентов с частичной ремиссией и 11 % — у пациентов с прогрессирующей формой ЛХ на момент ауто-ТКСК ($p < 0,0001$) [12].

В качестве «терапии спасения» пациентов, которым ауто-ТКСК не может быть выполнена в связи с химиорезистентностью, применяются различные препараты новой генерации (антиCD30-антитела — брентуксимаб ведотин; PD-1-блокаторы — ниволумаб, пембролизумаб; ингибиторы гистоновой деацетилазы — панобиностат, энтиностат, вориностат, моцетиностат; алкилирующие препараты — бендамустин; иммуномодулирующие препараты — леналидомид; ингибиторы серин-треониновой киназы mTOR — эверолимус; мультикиназные ингибиторы — лестауритиниб и др.) [13]. Данные препараты в перспективе могут повлиять на роль и место ауто-ТКСК в лечении ЛХ.

Так, в исследовании А.К. Gopal et al. оценивалась эффективность брентуксимаба ведотина у пациентов с рефрактерными формами ЛХ. Медиана наблюдения составила 3 года. Медиана ОВ и БРВ составила 40,5 и 9,3 мес соответственно. При достижении полного ответа на терапию брентуксимаб ведотином 3-летняя ОВ и БРВ равнялись 73 % и 58 % соответственно [14].

Р. Armand et al. сообщают об эффективности пембролизумаба у пациентов с рефрактерными формами ЛХ, у которых ранее также применялся брентуксимаб ведотин. Общий ответ на терапию в группе из 31 пациента составил 65 % [15].

Таким образом, противоопухолевая активность новых препаратов может открывать перспективу для последующего выполнения ауто-ТКСК с целью консолидации.

Интересным представляется также исследование II фазы, выполненное А. Younes A. et al., в котором оценивалась эффективность ниволумаба у пациентов с рефрактерными формами ЛХ, которым была ранее выполнена ауто-ТКСК [16].

В качестве предтрансплантационной подготовки большинство авторов рекомендуют схемы DHAP, IGEV, ICE, ASHAP, ESHAP, GDP, DехаBEAM, miniBEAM и др., обладающие сопоставимой эффективностью [17–25].

В странах Европы (включая Россию) в 2015 г. выполнено 2070 ауто-ТКСК при ЛХ [26]. В России ежегодно выполняется около 50 ауто-ТКСК [27] при ЛХ, потребность же в данном лечении в нашей стране, по данным ряда авторов, составляет около 500 операций в год [27, 28]. Таким образом, несмотря на интенсивное развитие отечественного здравоохранения в последние годы, обеспеченность трансплантационными койками в России остается крайне низкой, что обуславливает длительный периода ожидания для пациентов (3–6 мес, по данным авторов).

Цель исследования — оценить долгосрочные результаты ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ в рамках одного центра и влияние различных факторов на полученные результаты.

Пациенты и методы

В исследование были включены 224 пациента с ЛХ, которым была выполнена ауто-ТКСК в период с декабря 2006 по июль 2016 г. Ауто-ТКСК проведены в клинике гематологии и клеточной терапии им. А.А. Максимова ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Средний возраст больных составил 30 (15–59) лет. Мужчины — 39,3 % ($n = 88$), женщины — 60,7 % ($n = 136$). Медиана линий предтрансплантационной ХТ составила 3,2 (2–9). Клиническая характеристика больных представлена в табл. 2.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ($n = 224$)

Исследуемый параметр	% общего числа больных	Количественная характеристика
Общесоматический статус (ОС) ECOG	«Хороший» (0–1)	89,7
	«Плохой» (2–4)	10,3
Эффект лечения до ТКСК	Полный ответ	25,4
	Частичный ответ	50,4
	Стабилизация	24,2
Режим кондиционирования	BEAM	57,6
	CBV	34,8
	BeEAC	3,6
	Другое	4,0

Кондиционирование осуществлялось по стандартным протоколам: BEAM (BCNU 300 мг/м² — Д-6; этопозид 200 мг/м² — Д-5–Д-2; цитарабин 200 мг/м² 2 раза в день — Д-5–Д-2 и мелфалан 140 мг/м² — Д-1) и CBV (BCNU 300 мг/м² — Д-5; циклофосфамид 1500 мг/м² — Д-4–Д-1; этопозид 125 мг/м² 2 раза в день — Д-4–Д-1).

Учитывая эффективность бендамустина у пациентов с ЛХ, получивших несколько линий предшествующей ХТ, в том числе ВДХТ и трансплантацию периферических стволовых кроветворных клеток [29], а также имеющийся опыт использования бендамустина в режимах кондиционирования [30], у 8 больных с целью кондиционирования был использован новый режим BeEAC (бендамустин 200 мг/м² — Д-6, Д-5; цитарабин 200 мг/м² 2 раза в день — Д-4–Д-1; этопозид 200 мг/м² — Д-4–Д-1; циклофосфамид 140 мг/кг, разделенные на 4 дня, — Д-4–Д-1).

Показанием для ВДХТ + ауто-ТКСК был химиочувствительный рецидив или рефрактерность на фоне стандартного лечения (если после 2 курсов высокодозной противорецидивной терапии до транс-

плантации была достигнута полная или частичная ремиссия).

Результаты и обсуждение

Был проведен анализ ОВ и БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК в группе больных ЛХ, а также влияния на величины ОВ и БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК пола, ОС ECOG, опухолевого ответа на момент трансплантации (полная или частичная ремиссия) и режима кондиционирования.

Полученные данные показали, что 5-летняя ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ составила 63 % (рис. 1), 5-летняя БРВ — 84 % (рис. 2) соответственно.

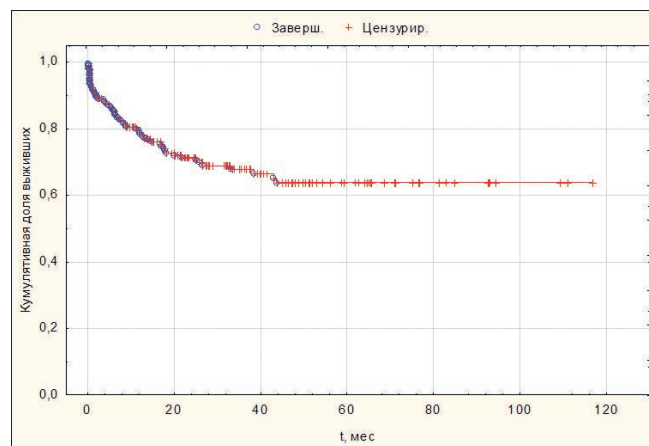


Рис. 1. Кривая ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ ($n = 224$)

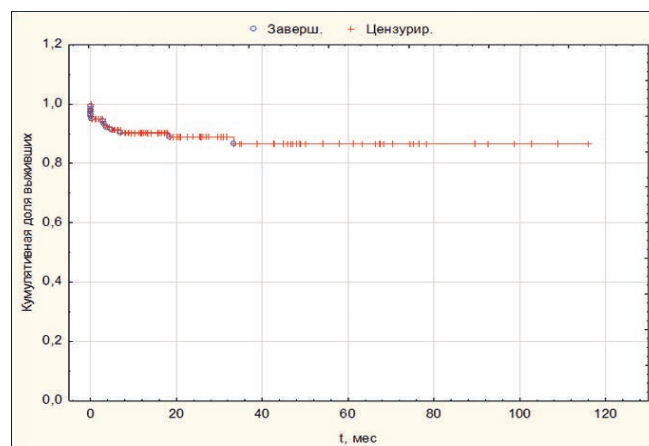


Рис. 2. Кривая БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ ($n = 121$)

Бóльшие показатели БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК в сравнении с ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК объясняются тем, что в анализ по БРВ включались только те больные, у которых был достигнут полный ответ после ВДХТ + ауто-ТКСК. Соответственно пациенты этой когорты жили дольше, чем пациенты в общей группе, для которой производился расчет ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК.

Показатели ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК значительно зависели от режима кондиционирования (рис. 3). Значимых различий в БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК в зависимости от режима кондиционирования зарегистрировано не было.

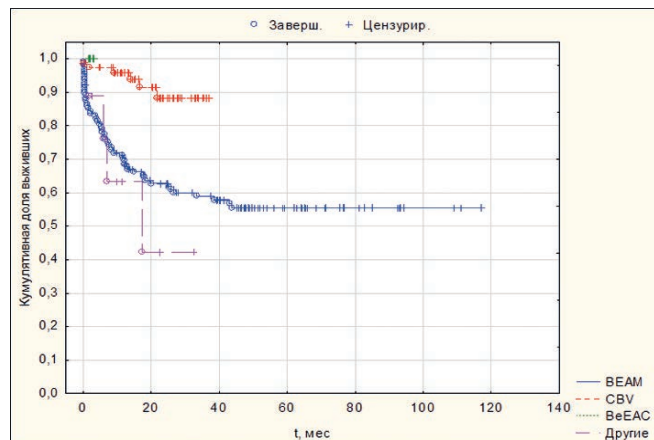


Рис. 3. Кривая ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ ($n = 224$) в зависимости от режима кондиционирования

У больных, получавших в качестве кондиционирования режим ВЕАМ, 5-летняя ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК составила 55 %, при применении режима СВВ – 92 % ($p < 0,05$). Полученные данные являются предварительными ввиду того, что сроки наблюдения в группе ВЕАМ ($n = 129$) были значительно больше, чем аналогичные сроки в группе СВВ ($n = 78$).

Делать однозначный вывод о влиянии на величины выживаемости режима кондиционирования ВеЕАС в настоящее время преждевременно ввиду малого числа пациентов и небольшого срока наблюдения.

Показатели ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК также значимо (критерий Кокса–Ментела, $p = 0,005$) зависели от опухолевого ответа до их проведения (рис. 4).

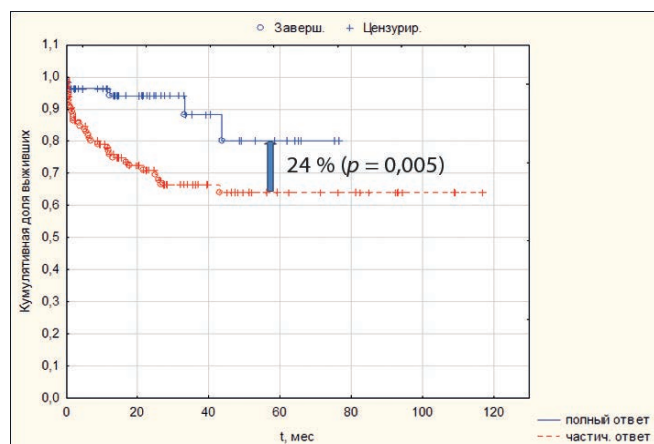


Рис. 4. Кривая ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ ($n = 224$) в зависимости от опухолевого ответа их проведения

Пятилетняя ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК в группе с полным ответом до их проведения составила 85 %, в группе с частичным ответом – 61 % ($p = 0,005$).

При сравнении показателей БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК в зависимости от опухолевого ответа до их проведения значимых различий не получено ($p = 0,4$). Пятилетняя БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК в группе с полным ответом до их выполнения составила 86 %, в группе с частичным ответом – 84 % (рис. 5).

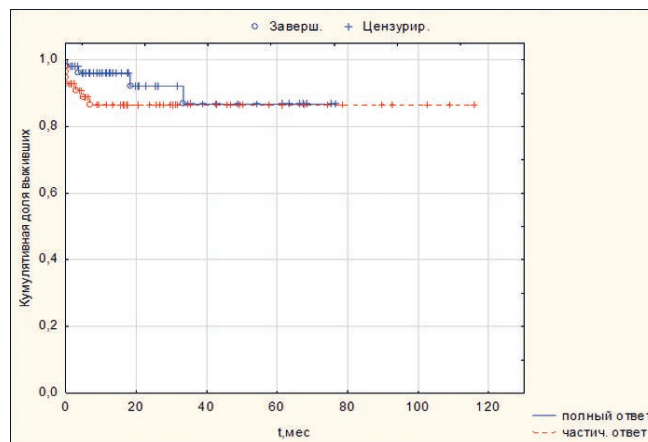


Рис. 5. Кривая БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ ($n = 121$) в зависимости от опухолевого ответа до их проведения

Было также показано, что пол (рис. 6) и ОС ECOG (рис. 7) на момент трансплантации не оказывают значимого влияния на величины ОВ и БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК (пол, $p = 0,8$; ECOG, $p = 0,2$ соответственно).

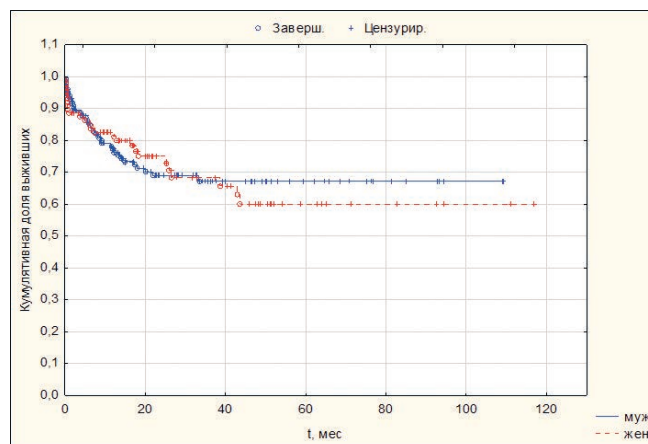


Рис. 6. Кривая ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ ($n = 224$) в зависимости от пола

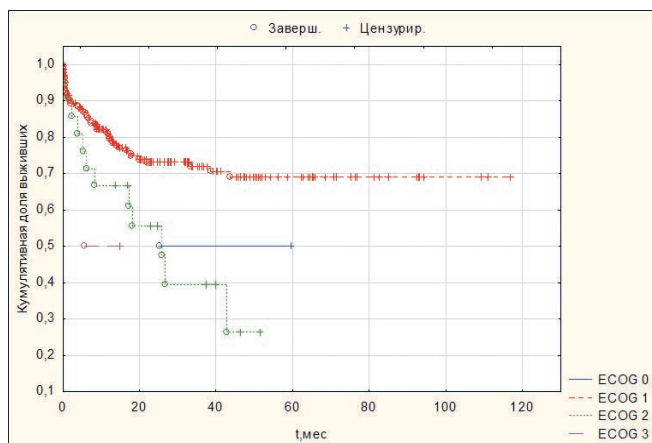


Рис. 7. Кривая ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК у больных ЛХ ($n = 224$) в зависимости от ОС ECOG до их проведения

Заключение

Проведенный у 224 больных ЛХ анализ ОВ и БРВ после ВДХТ + ауто-ТКСК показал, что 5-летняя ОВ составила 63 %, 5-летняя БРВ — 84 %, что соответствует данным ряда международных исследований [11, 12]. Показатели ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК были достоверно выше у больных с полным ответом перед ВДХТ + ауто-ТКСК. Влияние пола и статуса ECOG на показатели ОВ после ВДХТ + ауто-ТКСК отсутствовало. Таким образом, основным прогностическим фактором эффективности ВДХТ + ауто-ТКСК является достижение полного ответа до их проведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т., Абузарова Г.Р., Аль-Ради Л.С. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. проф. И.В. Поддубной и проф. В.Г. Савченко. М.: Типография ООО «Буки Веди», 2016. 324 с. [Abdurakhmanov D.T., Abuzarova G.R., Al-Radi L.S. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Edited by prof. I.V. Poddubnya and prof. V.G. Savchenko. M.: Tipografiya Buki Vedi, 2016. 324 p. (In Russ.).]
2. Skoetz N., Trelle S., Rancea M. et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(10):943–52.
3. Kuruvilla J., Keating A., Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117(16):4208–17.
4. Thomas R.K., Re D., Zander T. et al. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2002;13(Supl.4):147–52.
5. Linch D., Winfield D., Goldstone A. et al. Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin disease: results of a BNLI randomized trial. *Lancet* 1993;341:1051–4.
6. Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin disease: a randomized trial. *Lancet* 2002;359(9323):2065–71.
7. Josting A., Franklin J., May M. et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002;20(1):221–30.
8. Ljungman P., Bregni M., Brune M. et al. Allogenic and autologous transplantation for haematological disease, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:219–34.
9. Perales M.A., Ceberio I., Armand P. et al. Role of cytotoxic therapy with hematopoietic cell transplantation in the treatment of Hodgkin lymphoma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(6):971–83.
10. NCCN Guidelines for Hodgkin Lymphoma. Version 1.2017.
11. Moscovitz C.H., Kewalramani T., Nimer S.D. et al. Effectiveness of high-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004;124:645–52.
12. Sirohi B., Cunningham D., Powles R. et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19:1312–9.
13. Provencio M., Sánchez A., Sánchez-Beato M. New drugs and targeted treatments in Hodgkin's lymphoma. *Cancer Treat Rev* 2014;40(3):457–64.
14. Gopal A.K., Chen R., Smith S.E. et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015;125(8):1236–43.
15. Armand P., Shipp M.A., Ribrag V. et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol* 2016. pii: JCO673467. [Epub ahead of print].
16. Younes A., Santoro A., Shipp M. et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1283–94.
17. Moskowitz C.H., Nimer S.D., Zelenets A.D. et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001;97:616–23.
18. Phillips J.K., Spearing R.L., Davies J.M. et al. VIM-D salvage chemotherapy in Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;27:161–3.
19. ChIVPP therapy for Hodgkin's disease: experience of 960 patients. The International ChIVPP Treatment Group. *Ann Oncol* 1995;6:167–72.
20. Colwill R., Crump M., Couture F. et al. Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease before intensive therapy and autologous bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995;13:396–402.
21. Rodriguez M.A., Cabanillas F.C., Hagemaster F.B. et al. A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Ann Oncol* 1995;6:609–11.
22. Aparicio J., Segura A., Garcera S. et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1999;10:593–5.
23. Martin A., Fernandez-Jimenez M.C., Caballero M.D. et al. Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2001;113:161–71.
24. Josting A., Rudolph C., Reiser M. et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13:1628–35.
25. Abali H., Ürün Y., Oksüzoğlu B. et al. Comparison of ICE (ifosfamide-carboplatin-etoposide) versus DHAP (cytosine arabinoside-cisplatin-dexamethasone) as salvage chemotherapy in patients with relapsed or refractory lymphoma. *Cancer Invest* 2008;26(4):401–6.
26. European Society for Blood and Marrow Transplantation Annual Report, 2016.
27. Passweg J.R., Baldomero H., Bregni M. et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2011. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:1161–7.
28. Жуков Н.В., Усс А.Л., Миланович Н.Ф. и др. Оптимальные сроки проведения аутологичной трансплантации клеток предшественников гемопоэза при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина. Зарубежные рекомендации и отечественная практика. *Онкогематология* 2014;9(2):37–44. [Zhukov N.V., Uss A.L., Milanovich N.F. et al. The optimal time for autologous hematopoietic progenitor cell transplantation during treatment of Hodgkin's lymphoma. Foreign recommendations and russian experience. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2014;9(2):37–44. (In Russ.).]
29. Moskowitz A.J., Hamlin P.A., Perales M.A. et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31(4):456–60.
30. Visani G., Malerba L., Stefani P.M. et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood* 2011;118(12):3419–25.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в Областной детской клинической больнице № 1 г. Екатеринбурга. Результаты работы за период с 2006 по 2016 г.

Л.В. Вахонина^{1,2}, И.Н. Вяткин¹, Н.Г. Майшева¹, В.А. Пудовкин³, А.А. Игуменцев¹, Е.В. Шориков⁴,
А.Н. Зайчиков¹, Т.Н. Попова¹, О.В. Лемешева¹, Д.В. Чусовитин¹, О.В. Макарова¹, О.Н. Попова¹,
О.Р. Аракаев^{1,2}, Ю.Н. Жукова¹, О.В. Стрелева^{1,2}, А.А. Власова¹, Т.Н. Редреева¹, Т.Ю. Вержбицкая^{1,2},
А.М. Попов⁵, О.В. Никулина^{1,2}, А.С. Демина^{1,2}, Т.О. Ригер^{1,2}, О.Ю. Медведев^{1,2}, А.Е. Друй^{2,5},
Л.И. Савельев^{1,6}, Г.А. Цаур^{1,2,6,7}, Л.Г. Фечина^{1,2}

¹ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;

²ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»; Россия, 620026, Екатеринбург, ул. Карла Маркса, 22А;

³АО «Центр семейной медицины»; Россия, 620043, Екатеринбург, ул. Начдива Васильева, 1/3;

⁴ООО «ПЭТ-Технологии»; Россия, 620905, Екатеринбург, ул. Соболева, 29, стр. 8; ⁵ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ⁶ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 620030, Екатеринбург, ул. Репина, 3; ⁷ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук»; Россия, 620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106

Контактные данные: Григорий Анатольевич Цаур tsaur@mail.ru

В работе представлены результаты работы Центра детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы № 1 г. Екатеринбурга по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) за период с 2006 по 2016 г. За это время выполнено 117 ТГСК, в том числе 70 аутологичных, 33 аллогенных, 14 гаплоидентичных у пациентов с солидными опухолями ($n = 55$), острыми лейкозами ($n = 27$), лимфомами ($n = 9$), незлокачественными заболеваниями ($n = 11$). Описаны результаты лечения в зависимости от вида заболевания и типа проведенной ТГСК. Указана негативная прогностическая роль сохранения минимальной остаточной болезни (МОБ) перед ТГСК при острых лейкозах и нейробластомах. Показан возможный путь борьбы с сохраняющейся МОБ после ТГСК путем комбинации блинатумаба и инфузий донорских лимфоцитов.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети, острые лейкозы, нейробластома, минимальная остаточная болезнь

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-91-99

Transplantation of hematopoietic stem cells in the Regional Children's Clinical Hospital № 1 in Ekaterinburg. Results of work for the period from 2006 to 2016

L.V. Vakhonina^{1,2}, I.N. Vyatkin¹, N.G. Maysheva¹, V.A. Pudovkin³, A.A. Igumenshev¹, E.V. Shorikov⁴, A.N. Zaichikov¹,
T.N. Popova¹, O.V. Lemesheva¹, D.B. Chusovitin¹, O.V. Makarova¹, O.N. Popova¹, O.R. Arakaev^{1,2}, Yu.N. Zhukova¹,
O.V. Streneva^{1,2}, A.A. Vlasova¹, T.N. Redreeva¹, T.Yu. Verzhbitskaya^{1,2}, A.M. Popov⁵, O.V. Nikulina^{1,2}, A.S. Demina^{1,2},
T.O. Riger^{1,2}, O.Yu. Medvedev^{1,2}, A.E. Drui^{2,5}, L.I. Saveliev^{1,6}, G.A. Tsaur^{1,2,6,7}, L.G. Fechina^{1,2}

¹Regional Children's Clinical Hospital № 1; 32 Seraphimy Deryabinoy St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ²Institute of Medical Cell Technologies; 22A Karla Marksa St., Yekaterinburg, 620026, Russia; ³Family Medicine Center; 1/3 Nachdiva Vasilieva St., Yekaterinburg, 620043, Russia; ⁴PET-Technology; Bld. 8, 29 Soboleva St., Yekaterinburg, 620905, Russia; ⁵Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ⁶Ural State Medical University Ministry of Health of Russia; 3 Repina St., Yekaterinburg, 620030, Russia; ⁷Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106 Pervomaiskaya St., Yekaterinburg, 620049, Russia

This article represents results of work of Center of pediatric oncology and hematology of Regional pediatric clinical hospital № 1 of Yekaterinburg on Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) during the period 2006–2016. One hundred seventeen HSCT performed during this time including 70 autologous, 33 allogenic, 14 haploidentical at patients with solid tumors ($n = 55$), acute leukemias ($n = 27$), lymphomas ($n = 9$), non-malignant diseases ($n = 11$). Results of treatment depending on type of disease and HSCT were shown. It was indicated that presence of minimal residual disease (MRD) before HSCT in case of leukemia and neuroblastoma was indicated as negative prognosis. Possible way of treatment of persistent MRD after HSCT with the help of blinatumomab and donor lymphocytes infusion showed.

Key words: transplantation of hematopoietic stem cells, children, acute leukemia, neuroblastoma, minimal residual disease

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — высокотехнологичный этап лечения многих злокачественных заболеваний, а также ряда незлокачественных болезней, сопровождающихся депрессией одного или нескольких ростков кроветворения.

В 2006 г. после завершения строительства и оснащения нового здания Центра детской онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная клиническая больница № 1» (Екатеринбург) в его структуре было сформировано отделение интенсивной терапии, реанимации с блоком трансплантации костного мозга (КМ). Отделение располагает 6 специализированными боксированными палатами для проведения ТГСК у детей и подростков до 18 лет. Также в структуре Центра были созданы чистые помещения для манипуляций с трансплантатом, иммуномагнитной селекции/деплеции, криоконсервирования и долгосрочного низкотемпературного хранения гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в жидком азоте. С первых лет работы Центр детской онкологии и гематологии активно сотрудничал с региональными регистрами доноров КМ. Первая трансплантация от неродственного полностью совместимого донора из российского регистра (ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови») была проведена в Центре детской онкологии и гематологии в августе 2007 г. Объединение региональных регистров и создание единого Национального регистра доноров КМ значительно увеличило шансы на положительный результат поиска неродственных доноров [1]. В 2015 г. в рамках договора о совместной деятельности между Национальным научно-практическим центром детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), немецким регистром неродственных доноров имени Штефана Морша и ГБУЗ СО «ОДКБ № 1» Екатеринбурга пациентке с анемией Фанкони проведена ТГСК от неродственного донора из этого европейского регистра. Сотрудничество было продолжено, и в феврале 2017 г. успешно проведена ТГСК от неродственного донора из Германии пациенту с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ).

Результаты

За период с октября 2006 по декабрь 2016 г. было выполнено 117 ТГСК. Нозологическая структура заболеваний и виды выполненных ТГСК приведены в таблице. Среди пациентов с острыми лейкозами в первой ремиссии трансплантировано 8 пациентов, во 2-й — 21, в 3-й — 4, вне ремиссии — также 4.

Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с солидными опухолями

В число солидных опухолей ($n = 55$) вошли

Нозологическая структура заболеваний и типы выполненных ТГСК

Тип ТГСК	Солидные опухоли	Острые лейкозы и лимфомы	Незлокачественные заболевания	Всего
Аутологичная (ауто-ТГСК)	62	8	—	70
Аллогенная (алло-ТГСК), в том числе				
от полностью совместимого родственного донора	—	8	8	16
от полностью совместимого неродственного донора	—	12	3	15
гаплоидентичная	—	14	—	14
пуповинная кровь	—	2	—	2
Итого	62	44	11	117

29 случаев нейробластомы (НБ) 4-й стадии, 14 случаев генерализованной саркомы Юинга, 7 случаев медуллобластомы, 2 случая гепатобластомы, 2 случая герминогенных опухолей, 1 случай светлоклеточной саркомы почки. Большинству пациентов с опухолями центральной нервной системы и гепатобластомой выполнялись тандемные ауто-ТГСК. Кондиционирование включало в себя высокие дозы карбоплатина и этопозида, мелфалан, бусульфан; с 2014 г. используется треосульфат. Медиана количества перелитых $CD34^+$ -клеток на 1 кг массы тела больного составила $7,8 \times 10^6$ (диапазон — 2,8–18,5). Результаты лечения с использованием ТГСК в этой группе пациентов представлены на рис. 1. Девятилетняя общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) составили $0,32 \pm 0,14$ и $0,48 \pm 0,09$ соответственно (рис. 1а). В этой группе было 2 летальных исхода, ассоциированных с трансплантационным лечением (Transplant-related mortality, TRM); кумулятивная вероятность TRM составила $0,04 \pm 0,03$ (рис. 1б).

Части пациентов с диагнозом НБ и инициальным поражением КМ ($n = 12$) была выполнена иммуномагнитная селекция $CD34^+$ -клеток на аппарате Clinimacs Plus (Miltenyi Biotec, Германия) [2]. Результаты терапии в этой группе пациентов оказались достоверно хуже, чем у 16 больных аналогичной группы, но без $CD34^+$ -селекции (рис. 2). Вероятной причиной этого является, то, что $CD34^+$ -селекция проводилась пациентам с инициальным поражением КМ, большинство из которых на момент ауто-ТГСК имели сохраняющуюся минимальную остаточную болезнь (МОБ). При этом время приживления ней-

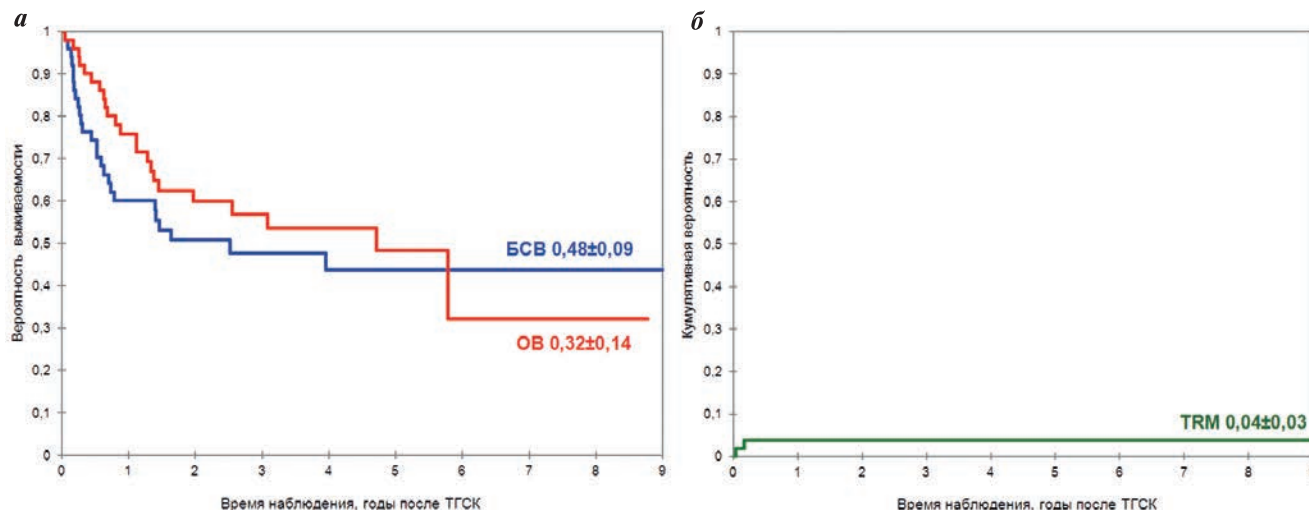


Рис. 1. Результаты ТГСК у пациентов с солидными опухолями: а – БСВ и ОВ; б – ТРМ

трофилов (медиана – 12 дней, диапазон – 9–40 дней) и тромбоцитов (медиана – 24 дня, диапазон – 11–62 дня) статистически значимо не отличались по сравнению с пациентами без селекции: медиана времени приживания нейтрофилов – 12 дней (диапазон – 9–14 дней) ($p = 0,2510$), тромбоцитов – 16 дней (диапазон – 11–46 дней) ($p = 0,1778$). В то же время количество (медиана) перелитых $CD34^+$ -клеток было даже несколько выше у пациентов с селекцией – $12,6 \times 10^6/\text{кг}$ и $7,9 \times 10^6/\text{кг}$ соответственно, но различия были статистически недостоверными ($p = 0,1330$).

Начиная с 2010 г., пациентам с НБ наряду со стандартным цитологическим исследованием КМ прово-

дится определение экспрессии опухолеспецифичных маркеров – экспрессии генов *ТН* и *РНОХ2В* методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) [3–5]. Это позволяет выявлять поражение КМ с высокой аналитической чувствительностью. Исследование экспрессии данных генов в продуктах афереза периферических стволовых клеток дает возможность определять их минимальную контаминацию опухолевыми клетками [6]. Двадцати девяти пациентам с НБ высокого риска и инициальным поражением КМ было выполнено исследование экспрессии генов *РНОХ2В* и *ТН* в препаратах периферических стволовых клеток, а также в КМ перед

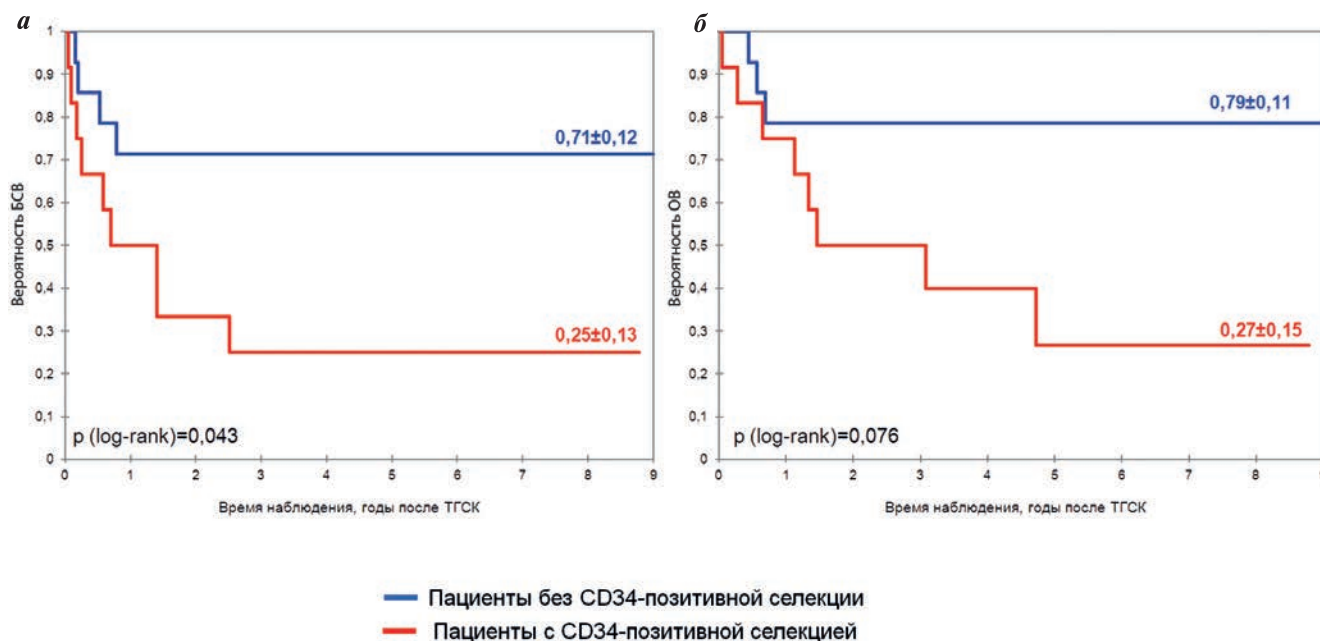


Рис. 2. Результаты ТГСК у пациентов с НБ в зависимости от проведения $CD34^+$ -селекции: а – БСВ; б – ОВ

процедурой афереза клеток для последующей аутологичной трансплантации. В 12 случаях была выполнена CD34-позитивная иммуномагнитная селекция. При этом ни в одном случае экспрессия генов *RHOX2B* и *ТН* в образцах аутоотрансплантатов не была выявлена вне зависимости от проведения процедуры иммуномагнитной селекции. В то же время у 6 (20,7 %) пациентов перед процедурой лейкофереза в КМ была выявлена экспрессия гена *RHOX2B*, у 7 (24,1 %) пациентов — *ТН*. Прогноз у данных больных был фатальным: долгосрочная БСВ составила $0,14 \pm 0,13$, а ОВ — $0,00$, тогда как у пациентов, достигших молекулярной ремиссии в КМ, показатели составили $0,30 \pm 0,15$ и $0,45 \pm 0,16$ соответственно, для обоих значений $p = 0,003$ (рис. 3). У 5 (17,2 %) пациентов экспрессия генов *RHOX2B* и *ТН* в КМ сохранялась на протяжении всей терапии, что свидетельствовало о персистенции в организме химиорезистентного клона опухолевых клеток.

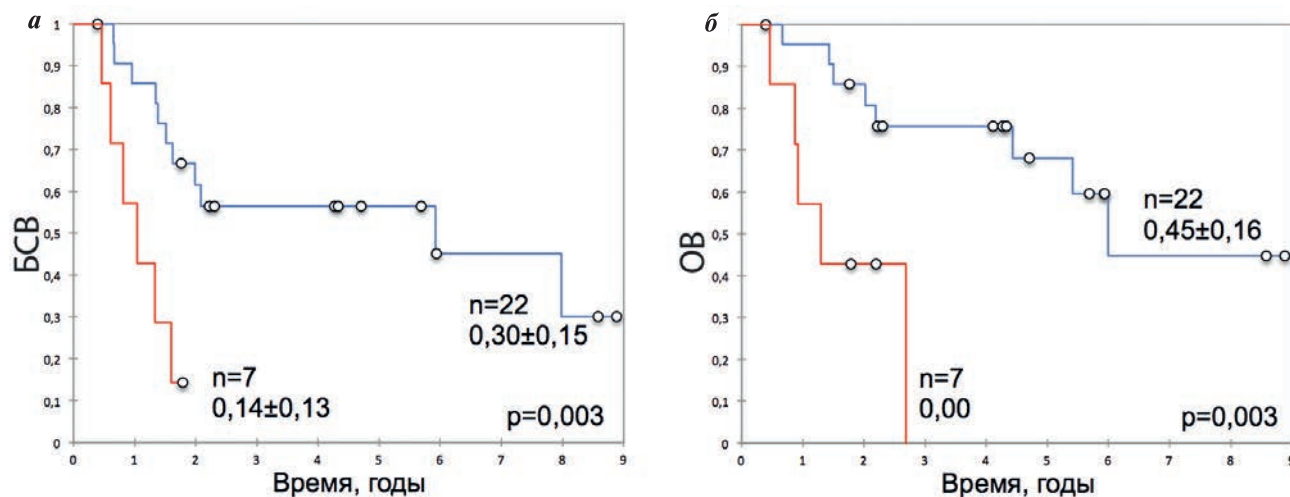


Рис. 3. Результаты терапии пациентов с НБ в зависимости от выявления экспрессии генов *RHOX2B* и *ТН* перед процедурой афереза. Кривые красного цвета — пациенты с наличием экспрессии; кривые синего цвета — пациенты, у которых экспрессия не была выявлена: а — БСВ; б — ОВ

Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с острыми лейкозами

Среди пациентов из группы острых лейкозов, получивших алло-ТГСК, было 12 пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 4 — с ОМЛ. Преимущественно проводилось миелоаблативное кондиционирование с использованием бусульфана (с 2014 г. — тресульфана), флударабина, мелфалана или тиотепы. Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) включала в себя сочетание циклоспорина (с 2010 г. — такролимуса) и метотрексата. При проведении ТГСК от неродственных и гаплоидентичных родственных доноров в режим кондиционирования, как правило, включался лошадиный антиtimoцитарный иммуноглобулин (АТГАМ)

и лишь в 1 случае использовался АТГ-Фрезениус. Посттрансплантационная профилактика дополнялась микофенолата мофетилем. Медиана количества перелитых CD34⁺-клеток на 1 кг массы тела пациента составила $6,90 \times 10^6$ (диапазон — $2,80-9,20 \times 10^6$). Медиана времени до приживления нейтрофилов составила 14 дней (диапазон — 10–20 дней), тромбоцитов — 15 дней (диапазон — 11–31 день).

ОВ и БСВ в этой группе составили $0,58 \pm 0,16$ и $0,56 \pm 0,16$ соответственно (рис. 4а). TRM — $0,20 \pm 0,14$ (рис. 4б). Острой РТПХ III–IV степени в этой группе не зафиксировано. Кумулятивная частота развития распространенной хронической РТПХ — $0,13 \pm 0,09$.

Опыт трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ювенильным миеломоноцитарным лейкозом

Отдельно хотелось бы остановиться на результатах терапии 2 пациенток с ювенильным миеломоноци-

тарным лейкозом (ЮММЛ). Обе больных до ТГСК получали химиотерапию: 1-я пациентка — монотерапию 6-меркаптопурином, 2-я — курсы низкодозированного цитозара и 13-цис-Ретиноевую кислоту. У 1-й пациентки срок от установления диагноза до ТГСК составил 8 мес, на момент кондиционирования статус заболевания оценивался как «активное заболевание». Ей проведена ТГСК от родственного НЛА-идентичного донора. Через 3 мес констатируется рецидив заболевания с симптомами отторжения трансплантата. Пациентке проведена повторная ТГСК от этого же донора с посттрансплантационным введением циклофосфана в качестве профилактики РТПХ. В настоящее время ребенок находится в ремиссии основного заболевания, без проявлений РТПХ, с хорошим качеством жизни. Период наблюдения — 2 года. Второй пациентке проведена гаплоидентичная ТГСК

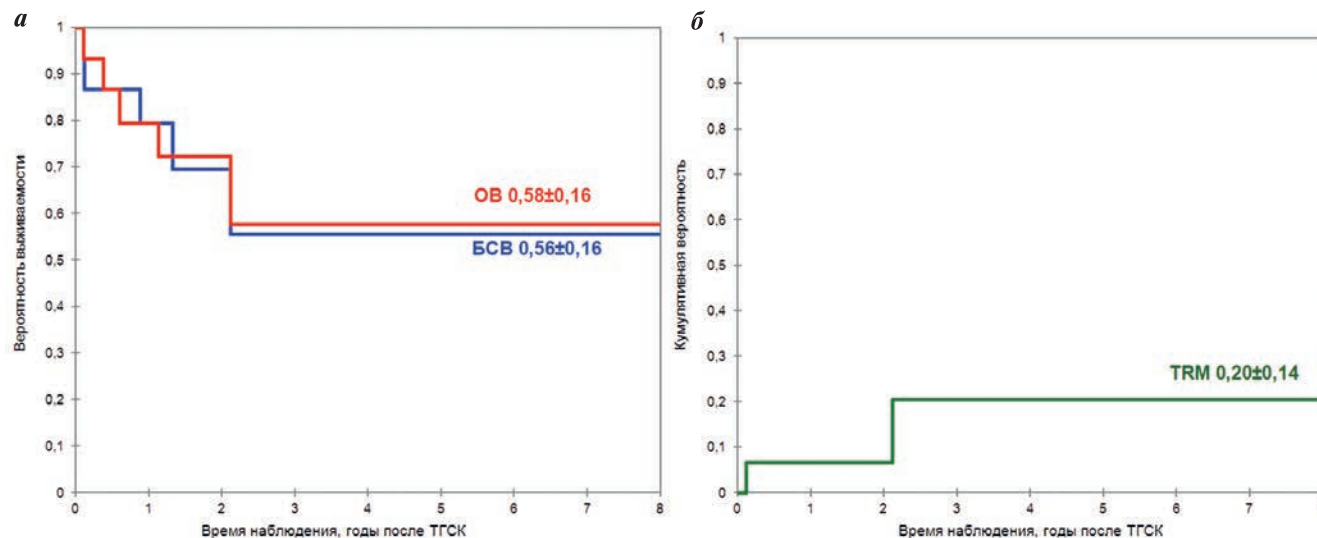


Рис. 4. Результаты алло-ТГСК у пациентов с острыми лейкозами: а – БСВ и ОВ; б – ТРМ

неманипулированного КМ с посттрансплантационным введением циклофосфана. В настоящее время у ребенка проявления кишечной РТПХ II степени, проводятся иммуносупрессивная и сопроводительная терапия. Период наблюдения – 7 мес.

Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с незлокачественными заболеваниями

В группу пациентов с незлокачественными заболеваниями вошли 7 больных со сверхтяжелой приобретенной апластической анемией, 2 с анемией Фанкони, 1 пациент с талассемией, 1 с синдромом Ниймеген. У 7 пациентов донорами стали сиблинги и 4 детям ТГСК проведена от HLA-идентичных неродственных доноров. В 5 случаях источником ГСК был КМ и в 6 – периферическая кровь. Режимы кондиционирования содержали флударабин, циклофосфан, АТГАМ для пациентов с приобретенной апластической анемией, дополнительно низкие дозы бусульфана применялись у пациентов с анемией Фанкони и синдромом Ниймеген. Пациенту с талассемией проведено миелоаблативное кондиционирование: бусульфан, циклофосфан, АТГАМ. Профилактика РТПХ в большинстве случаев проводилась с использованием такролимуса и метотрексата. Пациенты после трансплантации от неродственных доноров получали дополнительно микрофенолата мофетил. У всех пациентов зафиксировано приживление трансплантата. Медиана количества перелитых $CD34^+$ -клеток составила $7,45 \times 10^6/\text{кг}$ (диапазон – $2,00\text{--}11,00 \times 10^6/\text{кг}$). Медиана времени до приживления нейтрофилов – 15 дней (диапазон – 6–18 дней), тромбоцитов – 18 дней (диапазон – 11–31 день).

Все пациенты с незлокачественными заболеваниями, которым была проведена ТГСК, живы. ОВ со-

ставляет 1,0. Кумулятивная частота развития острой РТПХ III–IV степени – $0,09 \pm 0,08$, распространенной хронической РТПХ – $0,10 \pm 0,08$. Наблюдение за этой группой пациентов показало зависимость развития тяжелой РТПХ от быстрого достижения полного донорского химеризма на день +28 [7], и, наоборот, длительное сохранение смешанного химеризма у больных этой группы было ассоциировано с отсутствием тяжелых форм РТПХ.

Результаты гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

В 9 случаях гаплоидентичной ТГСК проведена деплеция $CD3/CD19^+$ -клеток, которая позднее была заменена на $TCR\alpha\beta/CD19$ -деплецию. Медиана количества перелитых $CD34^+$ -клеток на 1 кг массы тела пациента составила $8,60 \times 10^6$ (диапазон – $5,10\text{--}14,70 \times 10^6$). Медиана количества перелитых $CD3^+$ -клеток – $5,0 \times 10^4$ (диапазон – $0,1\text{--}67,0 \times 10^4$). Медиана времени до приживления нейтрофилов – 15 дней (диапазон – 11–20 дней), тромбоцитов – 19 дней (диапазон – 11–26 дней). Результаты применения гаплоидентичной ТГСК показаны на рис. 5а. ТРМ составила $0,30 \pm 0,13$ (рис. 5б). Кумулятивная частота развития острой РТПХ III–IV степени – $0,08 \pm 0,09$, распространенная хроническая РТПХ в этой группе не зарегистрирована.

С 2016 г. начато проведение гаплоидентичной трансплантации неманипулированного КМ с посттрансплантационным введением циклофосфана. Данный вид ТГСК был выполнен у 5 пациентов, однако короткий срок наблюдения пока не позволяет сделать какие-либо определенные выводы о долгосрочных результатах такого вида трансплантации.

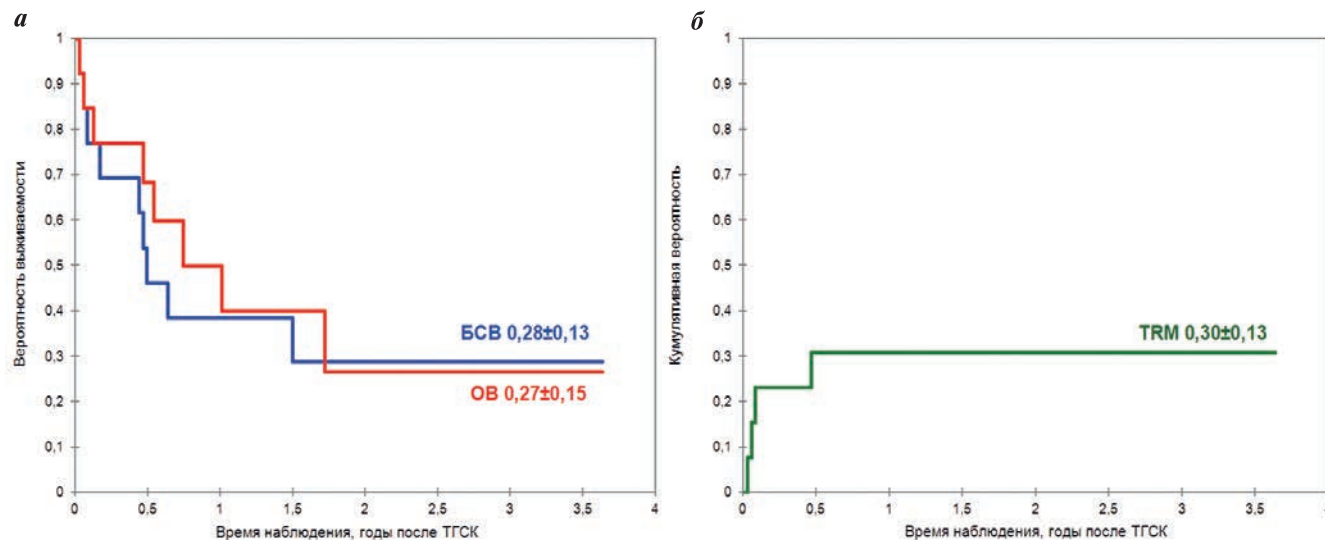


Рис. 5. Результаты гаплоидентичной ТГСК: а – БСВ и ОВ; б – ТРМ

Результаты трансплантации пуповинной крови

Пуповинная кровь в качестве источника ГСК была использована нами у 2 пациенток в возрасте 11 месяцев и 4 года. Количество перелитых ядросодержащих клеток составило $15,1$ и $13,5 \times 10^7/\text{кг}$ соответственно. В обоих случаях использовалась неродственная пуповинная кровь из Самарского банка пуповинной крови (ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр «Династия»). Больная ОМЛ, трансплантированная в 11-месячном возрасте, жива в ремиссии со сроком наблюдения 6 лет. Четырехлетняя пациентка с анаплазированной Т-клеточной неходжкинской лимфомой погибла от прогрессии опухоли в ранние сроки после трансплантации.

Роль минимальной остаточной болезни при острых лейкозах

Всем пациентам с острыми лейкозами выполнялось определение МОБ методами проточной цитометрии, а при наличии химерного транскрипта или гиперэкспрессии гена *WT1* – методом ПЦР-РВ. БСВ 6 пациентов с ОЛЛ МОБ-положительных перед ТГСК составила 0,00, а среди 16 МОБ-негативных больных – $0,49 \pm 0,13$ ($p = 0,214$). Кумулятивная вероятность развития рецидива в группе пациентов с ОЛЛ и наличием МОБ была $0,67 \pm 0,01$, МОБ-негативных – $0,30 \pm 0,11$ ($p = 0,584$) (рис. 6). Выявленная нами тенденция схожа с ранее опубликованными данными о негативной прогностической роли сохранения МОБ перед ТГСК.

Исключением из этой закономерности является 5-месячный пациент Ж. с диагнозом ОЛЛ, инициальным нейрорлейкозом и наличием транслокации $t(4;11)(q21;q23)$, получавший лечение по протоколу MLL-Baby. Несмотря на достижение клинко-гематологической ремиссии к окончанию индукционной

терапии на 36-й день, у пациента длительное время сохранялась МОБ, а после протокола II произошло значительное нарастание ее величины. Нами ранее было показано неблагоприятное значение МОБ в рамках протокола MLL-Baby [8, 9]. На основании этого было принято решение о проведении ТГСК от HLA-идентичного родственного донора. Кондиционирование включало бусульфан, этопозид, циклофосфамид. Трансплантат содержал $7,1 \times 10^6/\text{кг}$ $\text{CD}34^+$ -клеток. Профилактика РТПХ проводилась такролимусом и метотрексатом. Приживление состоялось на день +21. Однако на день +28 после ТГСК была вновь выявлена МОБ в КМ. Пациент получил таргетную терапию препаратом блинатумомаб в сочетании с инфузией донорских лимфоцитов. После 2 курсов с блинатумомабом МОБ не определялась как методом многоцветной проточной цитометрии, так и методом ПЦР-РВ. В настоящее время пациент находится в стойкой ремиссии со сроком наблюдения после последней инфузии донорских лимфоцитов – 1 год. Результаты определения МОБ методами многоцветной проточной цитометрии и ПЦР-РВ с выявлением нормализованного количества химерного транскрипта *MLL-AF4* до и после ТГСК, а также посттрансплантационного донорского химеризма представлены на рис. 7.

Реактивация вирусов группы герпеса после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Известно, что частым осложнением ТГСК, особенно гаплоидентичной, является реактивация вирусов группы герпеса: цитомегаловируса (ЦМВ), вируса простого герпеса 6-го типа (ВПГ 6-го типа), вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) [10].

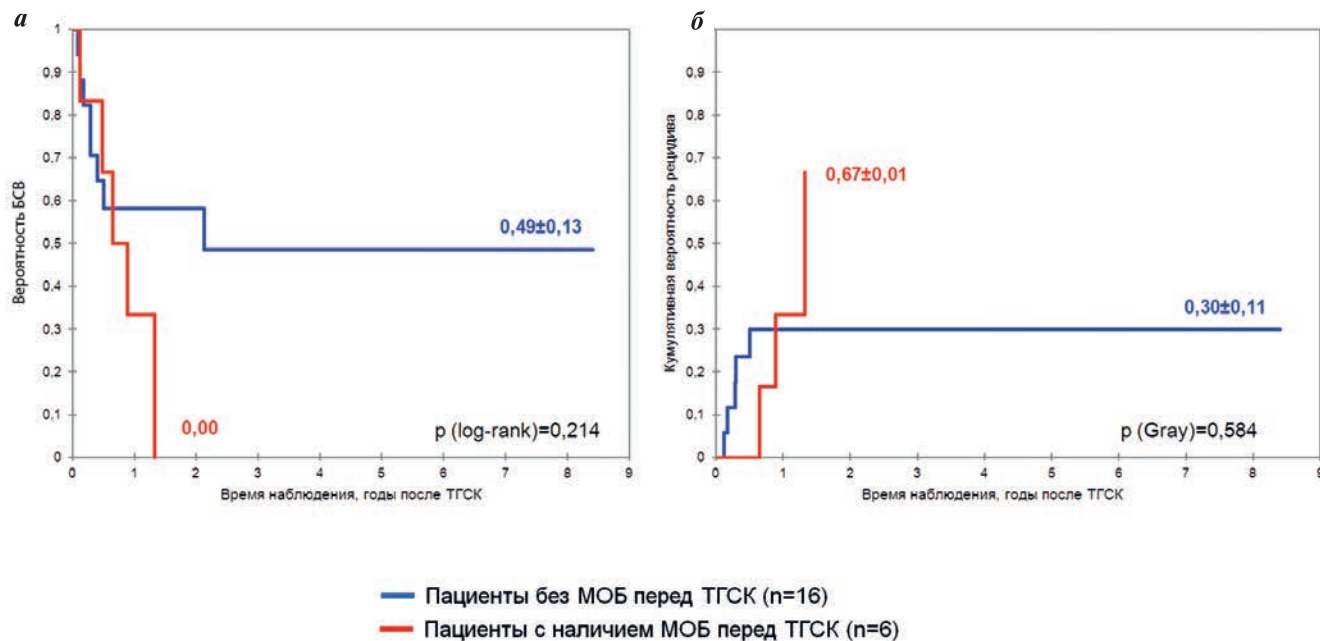


Рис. 6. Результаты ТГСК у пациентов с ОЛЛ в зависимости от наличия МОБ: а — БСВ; б — кумулятивная вероятность рецидива

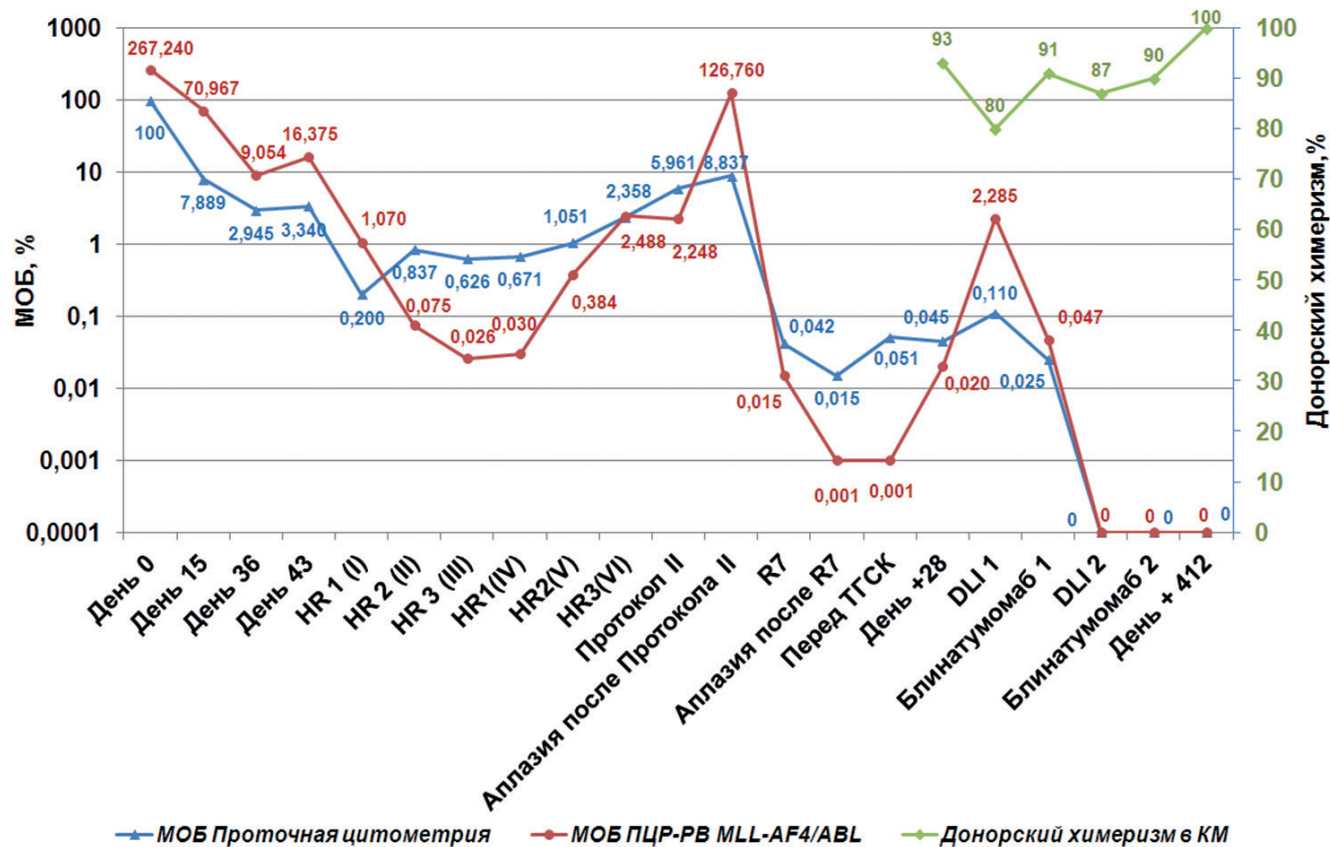


Рис. 7. Результаты определения МОБ методами многоцветной проточной цитометрии и ПЦР-РВ с выявлением химерного транскрипта MLL-AF4 до и после ТГСК, а также посттрансплантационного донорского химеризма

По нашим данным, кумулятивная вероятность реактивации ЦМВ после ТГСК составила 14,8 %, ВЭБ – 22,0 %, ВПГ 6-го типа – 44,0 % (рис. 8). В ряде случаев имела место микст-инфекция [11].

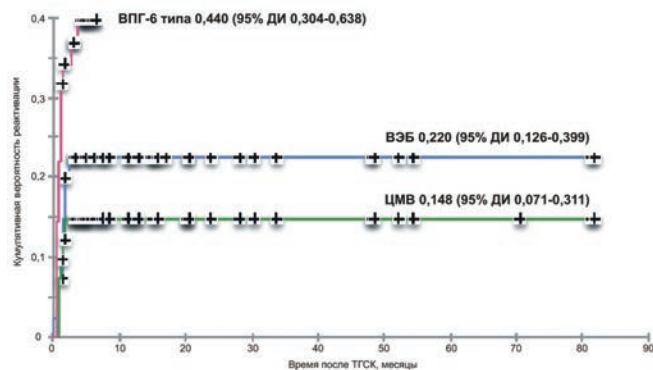


Рис. 8. Кумулятивная вероятность реактивации вирусов группы герпеса у пациентов после аллогенной и гаплоидентичной ТГСК

Для оценки возможного пути передачи с препаратами крови этих вирусов нами методом ПЦР-РВ были обследованы 83 донора тромбоцитов, а также продукты тромбоцитозереза после сбора на аппарате Наemonetics и фильтрации. Несмотря на выявление ВЭБ и ВПГ 6-го типа в цельной крови доноров (19,2 % и 2,4 % соответственно), ни в одном случае эти вирусы, а также ЦМВ не были обнаружены в тромбоконцентрате, что исключает гематогенный путь передачи [12].

Технология замораживания гемопоэтических стволовых клеток

Для сохранности ГСК нами была отработана технология криоконсервирования с использованием раствора декстрана с молекулярной массой от 50 000 до 70 000 Да и замораживания на программном замораживателе Ice-cube 15M (Sy-Lab, Австрия). Были подобраны оптимальные условия, компенсирующие экзотермический выброс в момент кристаллизации (рис. 9, 10) [13]. При этом жизнеспособность размороженных ГСК, оцениваемая с использованием 7-AAD на проточном цитометре, составила более 97 %.

В заключение хочется подчеркнуть, что имеющиеся в Центре детской онкологии и гематологии ГБУЗ СО «ОДКБ № 1» трансплантационные мощности, возможности сопроводительной терапии и самые

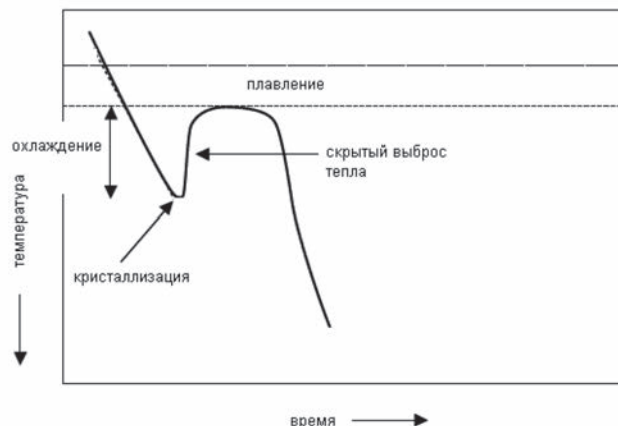


Рис. 9. Выброс тепла в клетке в момент кристаллизации

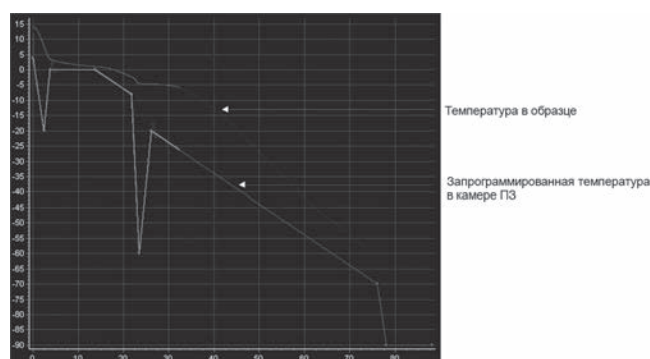


Рис. 10. Кривые замораживания с нормализацией экзотермического выброса

современные лабораторные технологии позволяют проводить ТГСК не только пациентам из Свердловской области, но и детям, проживающим в других регионах РФ.

Благодарности

Авторы выражают благодарность коллегам из ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, участвовавшим в становлении технологии ТГСК в ОДКБ № 1 г. Екатеринбурга, и в первую очередь — А.А. Масчану, М.А. Масчану, Л.Н. Шелеховой и Д.Н. Балашову, а также всем сотрудникам Отдела детской онкологии и гематологии ГБУЗ СО «ОДКБ № 1».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макаренко О.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е. и др. Эффективность поиска неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток с помощью российской поисковой системы Bone Marrow Donor Search: Опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им Р.М. Горбачевой. Клиническая онкогематология 2017;10(1):39–44. [Makarenko O.A., Alyanskiy A.L., Ivanova N.E. et al. Effectiveness of Search for an Unrelated Donor of Hematopoietic Stem Cells using Russian Date Base "Bone Marrow Donor Search": Experience of Raisa Gorbacheva Memorial Institute for Children Oncology, Hematology and Transplantation. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2017;10(1):39–44. (In Russ.)].
2. Яковлева Ю.А., Цаур Г.А., Шориков Е.В. и др. Опыт получения высокоочищенной фракции CD34-клеток периферической крови и костного мозга и их аутотрансплантация детям с нейробластомой. Онкогематология 2008;3(4):80. [Yakovleva Yu.A., Tsaur G.A., Shorikov E.V. et al. Experience in obtaining a highly purified fraction of CD34 cells from peripheral blood and bone marrow and their autologous transplantation to children with neuroblastoma. Onkogematologiya = Oncohematology 2008;3(4):80. (In Russ.)].
3. Stutterheim J., Gerritsen A., Zappeij-Kannegieter L. et al. PHOX2B is a novel and specific marker for minimal residual disease testing in neuroblastoma. J Clin Oncol 2008;26:5443–9.
4. Друй А.Е., Цаур Г.А., Попов А.М. и др. Исследование возможности определения экспрессии генов *TH*, *ELAVL4* и *GD2* для оценки поражения костного мозга у пациентов с нейробластомой. Вопросы онкологии 2012;58(4):514–20. [Druy A.E., Tsaur G.A., Popov A.M. et al. Study of the possibility of determining expression of *TH*, *ELAVL4* and *GD2* genes for estimation of brain brain in patients with neuroblastoma. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2012;58(4):514–20. (In Russ.)].
5. Друй А.Е., Шориков Е.В., Цаур Г.А. и др. Прогностическое значение определения поражения костного мозга у пациентов с нейробластомой на основании экспрессии генов. Вопросы онкологии 2014;60(2):57–62. [Druy A.E., Shorikov E.V., Tsaur G.A. et al. Prognostic value of bone marrow involvement in patients with neuroblastoma based on gene expression. Voprosy onkologii = Problems in Oncology 2014;60(2):57–62. (In Russ.)].
6. Van Wezel E.M., Stutterheim J., Vree F. et al.; GPOH MRD Study Group. Minimal residual disease detection in autologous stem cell grafts from patients with high risk neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer 2015;62:1368–73.
7. Vakhonina L., Vyatkin I., Maysheva N. et al. Influence of mixed chimerism to outcome of allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) in patients with non-malignant diseases. 43rd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Physicians Poster Abstracts, Day 2. Abs. B122. P. 105.
8. Цаур Г.А., Попов А.М., Наседкина Т.В. и др. Прогностическое значение минимальной остаточной болезни, определенной путем выявления химерных транскриптов у детей первого года жизни, больных острым лимфобластным лейкозом, получающих терапию по протоколу MLL-Baby. Гематология и трансфузиология 2012;57(4):12–22. [Tsaur G.A., Popov A.M., Nasedkina T.V. et al. Prognostic significance of the minimal residual disease evaluated by detection of MLL fusion gene transcripts in infants under 1 year of age with acute lymphoblastic leukemia treated by the MLL-Baby protocol. Gematologiya i Transfusiologiya = Hematology and Transfusiology 2012;57(4):12–22. (In Russ.)].
9. Цаур Г.А., Попов А.М., Фечина Л.Г., Румянцев С.А. Методические основы диагностики и мониторинга минимальной остаточной болезни при острых лейкозах у детей первого года жизни. Онкогематология 2016;11(1):62–74. [Tsaur G.A., Popov A.M., Fechina L.G., Rumyantsev S.A. Methodological aspects of diagnostics and minimal residual disease monitoring in infant acute leukemias. Onkogematologiya = Oncohematology 2016;11(1):62–74. (In Russ.)].
10. Laberko A., Bogoyavlenskaya A., Shelikhova L. et al. Risk Factors for and the Clinical Impact of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infections in Pediatric Recipients of TCR- α/β - and CD19-Depleted Grafts. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23(3):483–90.
11. Вахонина Л.В., Вяткин И.Н., Майшева Н.Г. и др. Эффективное лечение смешанной вирусной инфекции у пациента после гаплоидентичной трансплантации стволовых клеток. Клеточная терапия и трансплантация 2016;5(1):99. [Vakhonina L.V., Vyatkin I.N., Maysheva N.G. et al. Effective treatment of mixed viral infection in a patient after haploidentical stem cell transplantation. Kletochnaya terapiya i transplantaciya = Cellular Therapy and Transplantation 2016;5(1):99. (In Russ.)].
12. Tsaur G., Vakhonina L., Glebova T. et al. CMV, EBV and HHV-6 reactivation after allogeneic stem cell transplantation does not linked to viral contamination of apheresis platelet concentrates. 43rd Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Physicians Poster Abstracts, Day 1. Abs. A307. P. 342.
13. Яковлева Ю.А., Цаур Г.А., Вержбицкая Т.Ю. и др. Выбор оптимальной стратегии криоконсервирования гемопоэтических стволовых клеток. Вестник Уральской медицинской академической науки 2008;22(4):86–8. [Yakovleva Yu.A., Tsaur G.A., Verzhbitskaya T.Yu. et al. Choice of the optimal strategy of cryopreservation of hematopoietic stem cells. Vestnik Uralskoy medicinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of the Ural Medical Science 2008;22(4):86–8. (In Russ.)].

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Болевой синдром у детей, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи (часть 1)

Утверждены

на II Конференции с международным участием Ассоциации профессиональных участников хосписной помощи «Развитие паллиативной помощи взрослым и детям» в Москве, 1 декабря 2016 г. (пересмотр каждые 3 года)

МКБ-10: R52.1/ R52.2

Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года)

ID: KP337

Профессиональные ассоциации:

- Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи
 - Российское общество детских онкологов
 - Объединение детских анестезиологов и реаниматологов
 - Национальное общество детских гематологов и онкологов

Ключевые слова: болевой синдром у детей, интенсивность боли, ко-анальгетики — адъювантные анальгетики, лестница обезболивания Всемирной организации здравоохранения, нейропатическая боль, неопиоидные анальгетики, ноцицептивная висцеральная боль, ноцицептивная соматическая боль, опиоидные анальгетики, оценка болевого синдрома у детей, паллиативная медицинская помощь, персистирующая боль, подбор обезболивающей дозы у детей, прорывная боль, фармакотерапия боли у детей

Clinical Guidelines. Pain syndrome at children requiring palliative medical care (Part 1)

Key words: pain syndrome at children, intensity of the pain, co-analgesics — adjuvant analgesics, WHO's pain relief ladder, neuropathic pain, non-opioid analgesics, nociceptive visceral pain, nociceptive somatic pain, opioid analgesics, estimation of pain syndrome at children, palliative medical care, persistent pain, adjustment of analgesic dose at children, breakthrough pain, pharmacotherapy of pain at children.

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

- 1. Савва Наталья Николаевна** — к.м.н., доцент, главный врач БМЧУ «Детский хоспис Дом с маяком», доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заместитель главного внештатного специалиста по паллиативной помощи — детский специалист по паллиативной помощи Департамента здравоохранения г. Москвы.
- 2. Биккулова Диля Шавкатовна** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-аналитического отдела ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры паллиативной педиатрии и лазерной медицины ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
- 3. Кумирова Элла Вячеславовна** — д.м.н., заведующая кафедрой паллиативной педиатрии и лазерной медицины ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующая отделом нейроонкологии ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
- 4. Масчан Алексей Александрович** — д.м.н., профессор, заместитель генерального директора ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России — директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий.
- 5. Невзорова Диана Владимировна** — к.м.н., доцент, главный внештатный специалист по паллиативной помощи Департамента здравоохранения г. Москвы, главный врач ГБУЗ «Первый Московский хоспис им. В.В. Миллионщиковой» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист по паллиативной помощи Минздрава России.
- 6. Пчелинцев Михаил Владимирович** — к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.
- 7. Ульрих Глеб Эдуардович** — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии-реаниматологии и неотложной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

ЭКСПЕРТНЫЙ СОСТАВ

- 1. Баранов Александр Александрович** — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, заведующий кафедрой педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, председатель Исполкома Союза педиатров России, председатель Научного совета по педиатрии Минздрава России, главный педиатр эксперт и член Коллегии Минздрава России, член Президиума Российской академии наук, член научного совета при Совете Безопасности России, член Координационного совета при Президенте РФ.
- 2. Батышева Татьяна Тимофеевна** — д.м.н., профессор, директор Научно-практического центра детской психоневрологии Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист Минздрава России по детской реабилитации, президент Национальной ассоциации экспертов по детскому церебральному параличу и сопряженным заболеваниям, член Президиума Всероссийского общества неврологов, Заслуженный врач Российской Федерации, главный детский невролог г. Москвы.
- 3. Власов Василий Викторович** — д.м.н., профессор, член экспертного комитета по медицинским исследованиям Европейского бюро ВОЗ, член Комиссии РАН по борьбе с лженаукой и фальсификацией научных исследований, эксперт РАН, член Общественного совета при Минздраве России, президент общества специалистов доказательной медицины.
- 4. Полевиченко Елена Владимировна** — д.м.н., профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», заместитель председателя профильной комиссии по паллиативной помощи при главном внештатном специалисте по паллиативной помощи Минздрава России.
- 5. Поляков Владимир Георгиевич** — д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный детский онколог Минздрава России.

Список сокращений

ВАШ — визуально-аналоговая шкала
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ЕАПП — Европейская ассоциация паллиативной помощи
ЗНО — злокачественные новообразования
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
ЦНС — центральная нервная система
GRADE — система критериев качества и ценности клинической информации
IASP — Международная ассоциация по изучению боли
NIPS — шкала оценки боли у новорожденных/детей до 1 года

Термины и определения

Адьювантные анальгетики — препараты, прямое назначение которых не связано с обезболиванием, однако они помогают уменьшать боль в некоторых ситуациях.

Анальгетики — препараты, которые при резорбтивном действии избирательно подавляют болевую чувствительность. Они не выключают сознание и не угнетают другие виды чувствительности. Исходя из фармакодинамики соответствующих препаратов, их подразделяют на следующие группы: *опиоидные* (наркотические) и *неопиоидные* (ненаркотические) анальгетики.

Боль — неприятное сенсорное или эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей, или описываемое в терминах такого повреждения.

Интенсивность боли — термин, равноценный термину «тяжесть боли» и относящийся к уровню боли, испытываемой и описываемой пациентом.

Методы оценки боли — методы, используемые для оценки интенсивности боли и других ее характеристик, таких как локализация, интенсивность, частота. Методы измерения интенсивности боли часто называют шкалами боли. Также применяют такие термины, как инструменты и методики оценки боли.

Нейропатическая боль — боль, вызванная структурным повреждением или дисфункцией нервных клеток периферической или центральной нервной системы. Нейропатическая боль может персистировать даже без продолжающейся стимуляции.

Острая боль — это сенсорная реакция с последующим включением эмоционально-мотивационных, вегетативных и других факторов при нарушении целостности организма. В нормальных условиях боль является биологически обусловленным защитным феноменом и исчезает при устранении причин, вызвавших повреждение.

Персистирующая боль — термин, используемый для обозначения длительной боли, связанной с соматическим заболеванием, тяжелыми инфекциями, злокачественными новообразованиями (ЗНО), хронической нейропатической болью, эпизодической болью.

Привыкание (толерантность) — снижение чувствительности к фармакологическому препарату после повторных введений. Для получения прежнего эффекта требуется повышение дозы.

Пролонгированные лекарственные формы — термин, используемый равноценно с такими терминами, как «пролонгированное высвобождение», «медленное высвобождение», «длительное высвобождение», «контролируемое высвобождение».

Прорывная боль — временное нарастание интенсивности боли до или выше исходного уровня. Например, ребенок принимает анальгетики и хорошо контролирует боль при стабильном режиме их приема, но внезапно развивается острый приступ боли. Этот вид боли обычно появляется внезапно, является очень интенсивным и коротким по времени. Это частое явление при онкологической боли, но может встречаться и при незлокачественных состояниях.

Синдром отмены — развитие комплекса (синдрома) неприятных симптомов или физиологических изменений, вызванных резким прерыванием или снижением дозы после многократного применения фармакологического препарата. Синдром отмены также может быть вызван применением препарата-антагониста.

Смена опиоидных анальгетиков — в настоящем руководстве под сменой опиоидных анальгетиков имеется в виду клиническая практика замены одного опиоидного анальгетика на другой в связи с дозолимитирующими побочными эффектами и/или недостаточным обезболивающим действием.

Тяжесть боли — термин, равноценный термину «интенсивность боли» и относящийся к уровню боли, испытываемой и описываемой пациентом.

1. Краткая информация

1.1. Определение

Боль — это не только симптом большинства заболеваний, но и сложный психофизиологический феномен, в который вовлечены механизмы регуляции и формирования эмоций, моторные, гуморальные и гемодинамические проявления, формирующие болевой синдром. Международная ассоциация по изучению боли (IASP) дала следующее определение этому понятию: «Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с существующим или возможным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения» [1].

1.2. Этиология и патогенез

Исследования показывают, что у детей всех возрастов, в том числе новорожденных, есть нейрохимическая способность испытывать ноцицептивную боль. Недоношенные, у которых операция была проведена с минимальной анестезией, имеют намного больший уровень стресса, осложнений и смертности, по сравнению с теми, кто получил глубокий наркоз. Чем меньше ребенок, тем хуже он переносит боль, так как переносимость боли повышается с возрастом. Каждая новая болезненная процедура приводит к накоплению «негативного» опыта и усилению восприятия болевых ощущений. Болевые ощущения, которые ребенок испытал в самом раннем возрасте, могут иметь долгосрочные последствия, включая низкую толерантность к боли.

Персистирующий болевой синдром ведет к дезадаптации, к ненормальному восприятию болевых и неболевых импульсов и сопровождается различными нарушениями функций центральной нервной системы (ЦНС). Клиническая картина зависит от локализации очага поражения, конституции больного, его психики и индивидуального порога болевой чувствительности, предшествующего болевого опыта [2, 3].

Мировая практика показывает, что правильное назначение обезболивающих согласно современным клиническим рекомендациям способно облегчить болевые ощущения в подавляющем большинстве случаев. Несвоевременное или неэффективное лечение боли может стать причиной возникновения хронического болевого синдрома в результате дисбаланса в работе периферической и ЦНС. Нейрональные рецепторы и волокна в этом случае подвергаются постоянной активизации, что приводит к возрастающей стимуляции ЦНС (спинного и головного мозга) болевыми раздражителями. Одна из основных причин хронической боли — появление комплексов гиперреактивных нейронов на различных уровнях ЦНС. Их патологическая активность обусловлена поломкой механизмов нейронального торможения,

повышенной возбудимостью нейронов и активацией неактивных синапсов, что объединяет эти нейроны в единый очаг возбуждения с самоподдерживающейся эктопической активностью. Эта активность приводит к функциональным, структурным и адаптивным (нейропластическим) изменениям в головном и спинном мозге, из-за чего боль продолжается, даже когда ее причина устранена [4, 5].

Боль, вызванная злокачественным опухолевым процессом, имеет свою специфику. Опухолевые клетки быстро растут, сдавливая прилежащие здоровые ткани, которые чувствительны к механическим воздействиям (висцеральные боли), либо прорастают или сдавливают периферические и центральные структуры нервной системы (например, нейропатические боли). В процессе развития и роста опухоль выделяет специфические аллогены: эндотелин, простагландины и фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α), которые возбуждают или повышают восприимчивость периферических рецепторов и нервных волокон к сенсорным раздражителям. Опухоли выделяют ионы водорода H^+ , что приводит к местному ацидозу, сопровождающемуся сходными эффектами. Протеолитические ферменты, вырабатываемые опухолевыми клетками, постоянно возбуждают и дестабилизируют сенсорную симпатическую иннервацию, что приводит к нейропатической боли. Боль, вызванная метастазами опухоли, возникает в результате прямого опухолевого повреждения С-афферентов сенсорных нейронов, иннервирующих костный мозг, а также из-за нарушения баланса между активностью остеокластов и остеобластов, кости теряют прочность, подвержены остеолизу, патологическим переломам и микропереломам, в результате механическая деформация периоста становится основным источником боли [6].

Ноцицептивная соматическая боль возникает в результате повреждения ткани или воздействия на него болезненного агента, в том числе опухоли с последующей активизацией болевых рецепторов (ноцицепторов) в костях, коже, подкожной клетчатке, мышцах и мягких тканях и проч. Эта боль хорошо локализована, может быть преходящей или постоянной, имеет различные описательные характеристики: тупая или острая, давящая, пульсирующая, дергающая, сверлящая, грызущая, распирающая и проч. [7].

Ноцицептивная висцеральная боль возникает при повреждении симпатически иннервируемых органов (при поражении поджелудочной железы, стенок желудка и кишечника, растяжении капсулы печени и проч.). Эта боль плохо локализована, имеет разлитой характер (тупая с приступами обострения, сжимающая, схваткообразная, тянущая, изнуряющая и проч.) [7].

Нейропатическая боль является результатом повреждения нервной системы на периферическом или центральном уровне, или патологического процесса в соматосенсорной системе. Зачастую сопровождается тяжелые ноцицептивные болевые синдромы, но иногда встречается как самостоятельный вид боли, например, после хирургического лечения, или при проведении химиотерапии, а также в результате сдавления нерва опухолью, при вирусном повреждении нерва, при тяжелых формах диабета [7, 8].

Нейропатическую боль сложно распознать:

- пациент описывает свою боль как необычную: жгучую, стреляющую, «как будто бьет током», или как иные странные ощущения;
- участок кожи рядом с местом локализации боли может быть либо лишенным чувствительности, либо слишком чувствительным, настолько, что даже легкое прикосновение ткани оказывается болезненным [8, 9].

Дисфункциональная боль — боль, возникающая при отсутствии активации ноцицепторов и видимого органического повреждения, в том числе со стороны нервной системы. Главное отличие дисфункционального типа боли от ноцицептивной и нейропатической состоит в том, что при традиционном обследовании не удается выявить причину боли или органические заболевания, которые могли бы объяснить ее происхождение. К типичным примерам такой боли относятся фибромиалгия, головная боль напряжения и психогенные боли (соматоформное болевое расстройство) [10].

1.3. Эпидемиология

Персистирующая боль у детей может быть результатом следующих состояний [11–15]:

1. Хронические болезни (например, артрит, серповидно-клеточная анемия, ревматологические заболевания, воспалительные заболевания кишечника и др.).
2. Травмы (механические, термические, электрические и химические).
3. Заболевания, опасные для жизни (могут провоцировать одновременно острую и хроническую боль, например, ЗНО, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)/синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД)).

В Российской Федерации ежегодно около 200 тыс. детей с неонкологической и онкологической патологией нуждаются в паллиативной медицинской помощи, из них ежегодно умирают около 9 тыс.

Под наблюдением онкологических учреждений России ежегодно находятся около 20 тыс. детей со ЗНО в возрасте от 0 до 18 лет, из них умирают — около 1 тыс. [14].

Персистирующий болевой синдром различной интенсивности может возникать на любом этапе как неизлечимой, так и излечимой болезни.

В общей группе умирающих пациентов с онкологической и неонкологической патологией боль реги-

стрируют у 85–98 % детей, она является умеренной и тяжелой в 60–87 % случаев.

У детей с неонкологическими заболеваниями распространенность боли в терминальной стадии составляет:

- при муковисцидозе — до 90 %;
- при тяжелых врожденных пороках развития — до 80 %;
- при детском церебральном параличе — до 70 %;
- при ВИЧ/СПИД — до 60 %;
- при нейродегенеративных заболеваниях — до 40 %.

Боль является одним из основных симптомов, причиняющих страдания при ЗНО. В группе онкологических умирающих пациентов детского возраста персистирующая боль, требующая использования опиоидных анальгетиков, встречается до 80–90 % случаев.

1.4. Кодирование по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

Боль, не классифицированная в других рубриках (R52):

R52.1 — постоянная некупирующаяся боль;

R52.2 — другая постоянная боль.

Боль является проявлением или симптомом какого-либо заболевания или состояния, поэтому при оформлении медицинской документации используется код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, соответствующий основному заболеванию, который может быть дополнен кодами, свидетельствующими о существовании у пациента боли. Это является важным моментом при дифференциальной диагностике сложных случаев, когда выявить причину боли сразу не удается.

1.5. Классификация

У детей наиболее часто используемые классификации боли следующие [13]:

- по патофизиологическому механизму: ноцицептивная — соматическая (поверхностная/глубокая) или висцеральная; нейропатическая — периферическая или центральная; диссоциативная; смешанная;
- по длительности: острая боль — менее 30 дней, хроническая — более 3 мес. Однако это деление условно и не является необходимым для принятия решения о лечебной стратегии, так как симптомы и причины двух этих видов могут перекрываться, а патофизиологические факторы могут не зависеть от длительности; поэтому лучше использовать термин «персистирующая»;
- по этиологии: боль основана на типе вызвавшего ее заболевания — злокачественном или доброкачественном; имеет слабое отношение к механизмам и лечению боли у детей;
- по анатомической локализации: например, головная боль, боль в спине, мышечно-фасциальная, ревматическая, скелетная, неврологическая, сосудистая; однако деление по локализации/функции не рассматривает механизм боли и не предлагает стратегии для ее лечения.

2. Диагностика

Любое восприятие боли субъективно, поэтому не существует метода для объективного ее измерения.

- Для оценки интенсивности боли и эффективности лечения рекомендуется применять специальные шкалы оценки боли, регистрировать локализацию, время появления, тип, характер и длительность болевого синдрома [13, 15, 16].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии. Боль необходимо рутинно оценивать наряду с артериальным давлением, частотой сердечных сокращений, температурой и частотой дыхания пациента. Цель оценки боли — понимание того, что испытывает ребенок, и установление влияющих на боль факторов (усиливающих и облегчающих). Рутинно используют субъективные методы оценки боли с помощью шкал: это делает сам пациент или врач, медсестра или родители больного ребенка. В процессе оценки проводят идентификацию типа боли (ноцицептивная, нейропатическая, диссоциативная, смешанная), ее интенсивность (например, по 10-балльной шкале: слабая — 1–3 балла, умеренная — 4–6 баллов, сильная — более 7 баллов) и продолжительность; устанавливают локализацию и определяют эффективность лечения. При любом виде боли нужно понять причину и лечить ее, если это возможно.

Оценка боли у детей включает:

- анализ предыдущего опыта болевых ощущений, анамнеза болезни, лечения и ответа на лечение;
- анализ болевых ощущений в настоящее время (отношение к боли ребенка и родителей, личностные особенности ребенка до болезни и в настоящее время; вербальные и поведенческие сигналы, которые использует ребенок для выражения боли; как родители описывают боль; что делают или не делают родители и/или лица, ухаживающие за ребенком; что эффективнее всего облегчает боль; динамика боли; влияет ли боль на сон, эмоциональное состояние и привычную активность ребенка).

При оценке боли учитывают невербальные знаки со стороны ребенка и уровень развития пациента. Важно, чтобы ребенок сам рассказал о своей боли. Если ребенок не может говорить, описание боли ложится на родителей или опекунов. Родители, как правило, знают типичную реакцию своих детей на боль. Для оценки боли у детей младше 3 лет, а также у детей с задержкой речевого и умственного развития, используется метод наблюдения за поведением.

Основные поведенческие реакции при острой боли: выражение лица, движения тела, плач и невозможность утешить ребенка, стоны. Наиболее часто встречающи-

еся поведенческие реакции при хронической боли: вынужденное положение, нежелание его менять, выражение лица маскообразное, страдальческое, безучастное, снижение интереса к происходящему вокруг, чрезмерно тихое поведение, повышенная раздражительность, сниженное настроение, расстройство сна, гнев, нарушение аппетита.

Механизмы регуляции болевой чувствительности определяют поведенческие особенности детей и подростков: при слабой боли, как правило, отсутствуют жалобы на боль; при умеренной боли — пассивные жалобы; при сильной боли — жалобы активные.

Для эффективного лечения боли важно знать, как ведут себя дети при боли разной интенсивности.

1. Слабая боль. Пациенты, независимо от возраста, испытывают дискомфорт, они раздражительны, конфликтны, меняется поведение. Плохое самочувствие с болью не связывают. Боль как ощущение не распознают, жалоб не предъявляют. Аппетит сохранен, игрушками интересуются и играют, контакт с окружением и сон не нарушены.

2. Умеренная боль. Боль как ощущение распознают, но жалобы пассивные. Аппетит снижен, игрушками интересуются, но не играют. Внимание напряженное, сон беспокойный.

3. Сильная боль. Жалобы активные. Аппетит отсутствует, могут пить воду. Игрушками не интересуются. Ночной сон нарушен — инсомния. Контакты с окружением отвергают. Положение пассивное. Может быть громкий нерегулируемый плач.

4. Очень сильная боль. Контакта нет, взгляд потухший, может быть беззвучный плач.

Шкалы оценки боли, представленные в таблице, помогают оценивать динамику боли и ответ на лечение; сформировать у ребенка понимание, что к его боли неравнодушны и пытаются помочь; стандартизировать профессиональное обсуждение болевого синдрома.

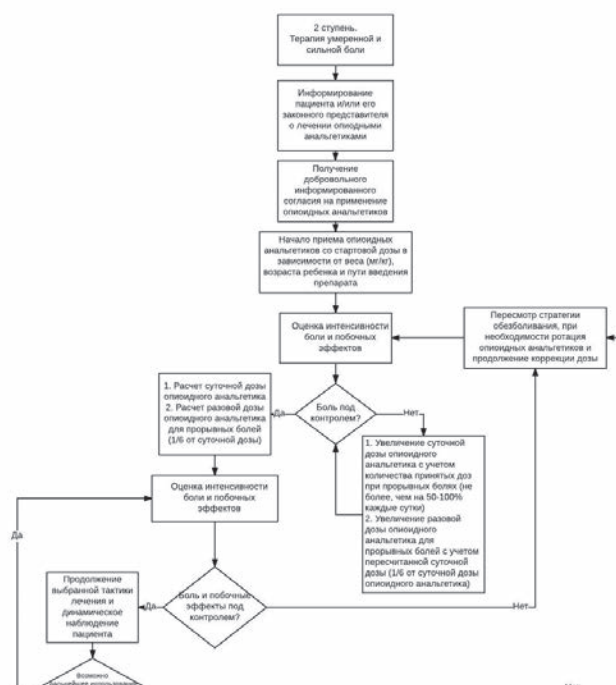
Принципы использования шкал оценки боли у детей:

- наличие исходных баллов измерения боли для сравнения с баллами после назначения или коррекции лечения;
- регулярная оценка боли, например, каждые 4–6 ч, а в тяжелых случаях — чаще;
- выбор шкалы в соответствии с возрастом и когнитивно-вербальным статусом ребенка;
- наличие четких инструкций по использованию и интерпретации результатов;
- документирование в амбулаторной/стационарной карте пациента названия шкалы и результатов оценки боли (в баллах);
- при отсутствии боли указывать в медицинской документации, что боли нет.

Шкалы оценки болевого синдрома у детей разного возраста [17–25]

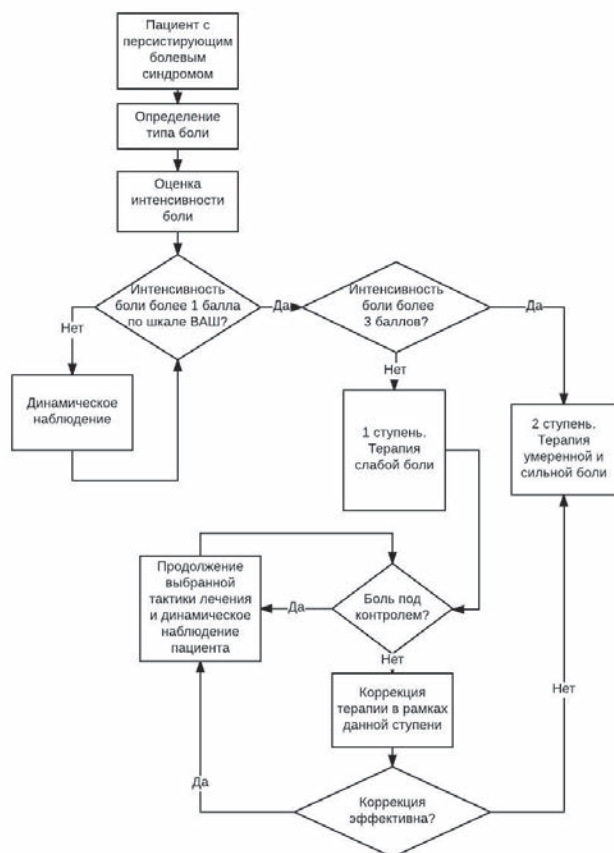
Возраст	Название шкалы	См. приложения
До 1 года	Шкала оценки боли у новорожденных/детей до 1 года (Neonatal Infant Pain Scale, NIPS)	Приложение Г1
До 3 лет	Поведенческая шкала (face, legs, activity, cry, consolability – FLACC)	Приложение Г2
	Шкала тактильной и визуальной оценки боли (Touch Visual Pain, TVP scale)	Приложение Г7
От 3 до 7 лет	Рейтинговая шкала оценки боли по изображению лица Вонга–Бейкера (Face scale)	Приложение Г3
	Шкала рук (Hand scale)	Приложение Г4
	Цветная шкала Эланда (Eland body tool)	Приложение Г5
Старше 7 лет	Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)	Приложение Г6
	Числовая рейтинговая шкала	

2. Вторая ступень обезболивания



Приложение Б. Алгоритм ведения пациента

1. Общая схема диагностики и лечения пациента детского возраста с персистирующим болевым синдромом



Приложение Г1. Шкала оценки боли у новорожденных/детей до 1 года (NIPS)

Шкала оценки боли у новорожденных/детей до 1 года – это поведенческий инструмент оценки боли у детей, родившихся как доношенными, так и недоношенными.

Она включает оценку следующих параметров:

1. Выражение лица.
2. Плач.
3. Дыхание.
4. Руки.
5. Ноги.
6. Состояние возбуждения.

Уровень боли выражен в виде суммы баллов за каждый из 6 параметров; минимально возможная сумма баллов – 0, максимально возможная – 7 (Lawrence et al., 1993). Сумма баллов больше 3 означает наличие боли.

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла	Баллы
Выражение лица	Расслабленные мышцы. Спокойное лицо, нейтральное выражение	Гримаса. Сжаты мышцы лица, изогнутый лоб, страдальчески изогнуты брови, подбородок и челюсть (негативное выражение лица — нос, рот, брови)	—	
Плач*	Отсутствие плача, спокойствие	Хныканье, умеренные прерывистые стоны	Сильный плач. Сильный крик, высокий, пронзительный, непрерывный	
Дыхание	Дыхание расслабленное. Обычное для данного ребенка	Визуальное изменение дыхания. Вдыхание воздуха нерегулярное, быстрее обычного, рвотные движения, задержка дыхания	—	
Руки	Руки расслаблены. Нет напряженности мышц, случайные движения рук	Руки согнуты/вытянуты. Напряженные, выпрямленные руки, напряженное и/или быстрое движение, сгибание рук	—	
Ноги	Ноги расслаблены. Нет напряженности мышц, случайные движения ног	Ноги согнуты/вытянуты. Напряженные, прямые ноги, напряженное и/или быстрое движение, сгибание ног	—	
Состояние возбуждения	Сон/пробуждение. Спокойный, мирный сон со случайными движениями ног	Суетливое состояние. Тревога, беспокойство и нервные движения		
Суммарный балл:				

*Внимание: безмолвный плач может быть просуммирован, если ребенок интубирован и плач очевиден по движениям рта и лица.

Приложение Г2. Поведенческая шкала FLACC для детей до 3 лет

Шкала учитывает выражение лица, движения ног, характер крика, а также насколько ребенок поддается

успокаиванию и особенности его поведения. Общая оценка по шкале FLACC равна сумме баллов по всем пунктам описания.

Параметры	Характеристика	Баллы	Балл оценки
Лицо	Неопределенное выражение или улыбка	0	
	Редко — гримаса или сдвинутые брови. Замкнутость. Не проявляет интереса	1	
	Частое или постоянное дрожание подбородка. Сжимание челюстей	2	
Ноги	Нормальное положение, расслабленность	0	
	Не может найти нормального положения, постоянно двигает ногами. Ноги напряжены	1	
	Брыканье или поднимание ног	2	
Движения	Лежит спокойно, положение нормальное, легко двигается	0	
	Корчится, сдвигается вперед и назад, напряжен	1	
	Выгибается дугой; ригидность; подергивания	2	
Плач	Нет плача (в состоянии бодрствования и во сне)	0	
	Стонет или хнычет; время от времени жалуется	1	
	Долго плачет, кричит или всхлипывает; часто жалуется	2	
Насколько поддается успокоению	Доволен, спокоен	0	
	Успокаивается от прикосновений, объятий, разговоров. Можно отвлечь	1	
	Трудно успокоить	2	
Суммарный балл:			

Приложение Г3. Рейтинговая шкала Вонга—Бейкера для детей от 3 до 7 лет



Ребенка просят: «Покажи, как сильно у тебя сейчас болит». Иногда, используя эту шкалу, ребенок может больше определять свои эмоции, нежели боль.

Приложение Г4. Шкала рук (Hand Scale) для детей старше 3 лет

Оценивает колебания боли: отсутствие боли — сжатая в кулак рука, сильная боль — полностью разжатая рука.

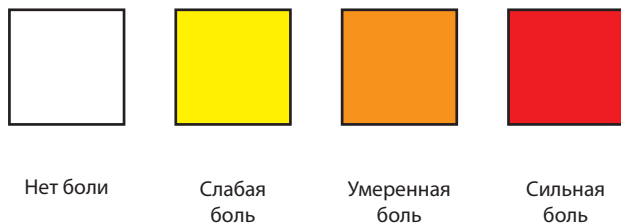


Приложение Г5. Цветная шкала Эланда для детей от 3 до 7 лет (можно старше)

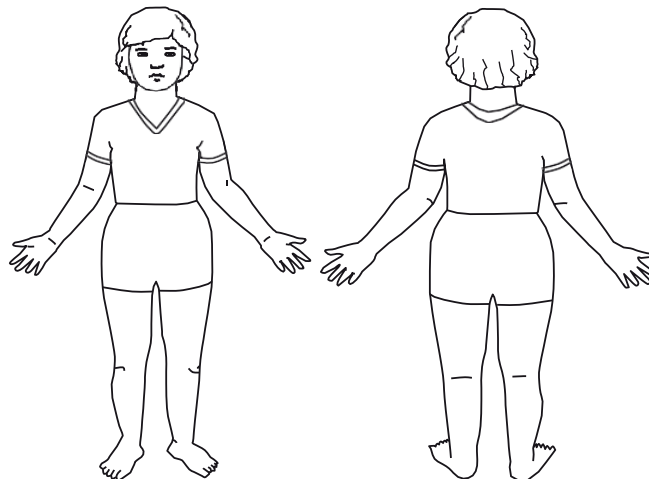
Помогает оценить интенсивность боли при разных ее локализациях.

Попросите ребенка определить боль с помощью цвета, например:

- нет боли — нет цвета;
- слабая боль — желтый цвет;
- умеренная боль — оранжевый;
- сильная боль — красный.

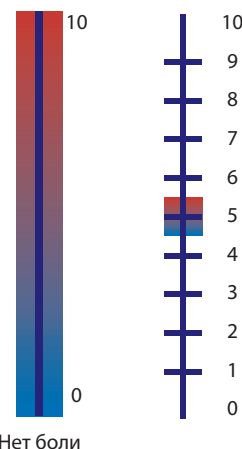


Попросите ребенка показать места боли, раскрасив изображение человека выбранными цветами в соответствующих местах.



Приложение Г6. ВАШ для детей старше 7 лет

Нестерпимая боль



Попросите ребенка положить пальцы на ту высоту шкалы, с которой он ассоциирует свои болевые ощущения.

Приложение Г7. Шкала тактильной и визуальной оценки боли (TVP scale)

Шкала тактильной и визуальной оценки боли (TVP scale) была создана для ВИЧ-инфицированных детей с мультиорганной патологией и пока не утверждена (L. Albertyn, 2010). Она использует прикосновения и наблюдение для оценки боли наряду с оценкой беспокойства и дискомфорта, наблюдаемыми у ребенка.

Шкала основана на наблюдении за следующим параметрами:

- положение головы;
- словесное описание (вербализация) боли;
- напряженность лица;
- положение рук и ног;
- дыхание;
- частота сердечных сокращений.

Параметры	Характеристика	Балл (нет – 0, есть – 1)
Напряженность лица	Напряжение на лице (страх или боль), сжатый рот, напряжение или обеспокоенность в глазах, расстроенный взгляд	
Положение головы	Голова асимметрична	
	Шея несимметрично расположена на плечах, плечи приподняты	
Дыхание	Грудное и/или нерегулярное дыхание и/или дыхание ртом и/или межреберными мышцами и/или раздувание крыльев носа и/или потрескивание	
Частота сердечных сокращений	Учащение и/или снижение частоты сердечных сокращений	
Положение рук и ног	Руки плотно прижаты к телу или скрещены у лица, груди или живота	
	Кулаки (невозможно или сложно открыть пальцем)	
	Колени плотно вместе или туго скрещены	
	Одна нога прикрывает область подгузника	
	Пальцы загибаются вверх с твердыми ступнями, лодыжки плотно сведены	
Суммарный балл:		

Примечание. Это 10-балльная шкала, 1 балл дается за наличие симптома. Минимальная сумма баллов – 0, максимальная сумма – 10.

ЛИТЕРАТУРА

1. IASP. URL: <http://www.iasp-pain.org>.
2. Артеменко А.Р., Вейн А.М., Вознесенская Т.Г. и др. Болевые синдромы в неврологической практике. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 336. [Artemenko A.R., Vein A.M., Voznesenskaya T.G. et al. Pain syndromes in neurological practice. M.: "MEDpress-inform", 2010. p. 336. (In Russ.)].
3. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. М.: «АММ ПРЕСС», 2012. С. 568. [Danilov A.B., Danilov Al.B. Management of pain. Biopsychosocial approach. M.: "AMM PRESS", 2012. P. 568. (In Russ.)].
4. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Биопсихосоциокультурная модель и хроническая боль. Современная терапия в психиатрии и неврологии 2013;1:30–6. [Danilov A.B., Danilov Al.B. Biopsychosociological model and chronic pain. Sovremennaya terapiya v psichiatrii i nevrologii = Modern Therapy in Psychiatry and Neurology 2013;1:30–6. (In Russ.)].
5. Крыжановский Г.Н. Центральные патофизиологические механизмы патологической боли. Тезисы докладов научно-практической конференции с международным участием «Клинические и теоретические аспекты боли». М., 2001. С. 14. [Kryzhanovsky G.N. Central pathophysiological mechanisms of pathological pain. Abstracts of the Scientific-Practical Conference with international participation "Clinical and theoretical aspects of pain". M., 2001. P. 14. (In Russ.)].
6. Paice J.A., Bell R.F., Kalso E.A., Soyannwo O.A. Cancer Pain. From Molecules to Suffering. IASP Press Seattle, 2010. P. 354.
7. Каприн А.Д., Абузарова Г.Р., Хороненко В.Э. и др. Фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических пациентов. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. С. 48. [Kaprin A.D., Abuzarova G.R., Khoronenko V.E. et al. Pharmacotherapy of chronic pain syndrome in cancer patients. M.: MNIIOI
- named after P.A. Herzen, 2015. P. 48. (In Russ.)].
8. Attal N., Cruccia G., Baron R. et al.; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. Eur J Neurol 2010;17(9):1113–e88.
9. De Angelis L.M., Posner J.B. Neurologic Complications of Cancer. Oxford University Press, Hardback, 2008. P. 656.
10. Данилов А.Б. Боль смешанного типа. Патофизиологические механизмы — значение для клинической практики. Подходы к диагностике и лечению смешанных типов болевых синдромов. Русский медицинский журнал (специальный выпуск) 2014;10–6. [Danilov A.B. Pain of a mixed type. Pathophysiological mechanisms are important for clinical practice. Approaches to the diagnosis and treatment of mixed types of pain syndromes. Russkiy medicinskiy jurnal = Russian Medical Journal (special issue) 2014;10–6. (In Russ.)].
11. Worldwide palliative care alliance (WPCA); World Health Organization, 2015. http://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf.
12. Кукушкин М.Л. Патофизиологические механизмы болевых синдромов. Боль 2003;1:5–16. [Kukushkin M.L. Pathophysiological mechanisms of pain syndromes. Bol' = Pain 2003;1:5–16. (In Russ.)].
13. Рекомендации ВОЗ по медикаментозному лечению персистирующей боли у детей с соматическими заболеваниями. М.: Практическая медицина, 2014. С. 208. [WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. M.: "Prakticheskaya medicina", 2014. P. 208. (In Russ.)].
14. Савва Н.Н., Падалкин В.П., Кумирова Э.В. и др. Фармакотерапия персистирующей боли у детей и подростков и ее нормативно-правовое регулирование при оказании паллиативной помощи: учебное пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2014. С. 120.
15. Биккулова Д.Ш. Боль и эмоции у детей в хирургической клинике. Уфа: «Белая река», 2005. 136 с. [Bikkulova D.Sh. Pain and emotions in children in a surgical clinic. Ufa: "White River", 2005. 136 p. (In Russ.)].
16. Oxford Textbook of Palliative Care for Children. Eds. Goldman A., Hain R., Liben S. Oxford, 2006. P. 661.
17. Palermo T.M. Assessment of chronic pain in children: current status and emerging topics. Pain Research & Management, 2009. Pp. 21–26.
18. Breau L.M., Burkitt C. Assessing pain in children with intellectual disabilities. Pain Research & Management, 2009. Pp. 116–120.
19. Herr K., Coyne P.J., Key T. et al.; American Society for Pain Management Nursing. Pain assessment in the nonverbal patient: position statement with clinical practice recommendations. Pain Manag Nurs 2006;7(2):44–52.
20. von Baeyer C.L., Spagrud L.J. Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years. Pain 2007;127(1–2):140–50.
21. McGrath P.J., Walco G.A., Turk D.C. et al.; PedIMMPACT. Core outcome domains and measures for pediatric acute and chronic/recurrent pain clinical trials: PedIMMPACT recommendations. J Pain 2008;9(9):771–83.
22. Stinson J.N., Kavanagh T., Yamada J. et al. Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents. Pain 2006;125(1–2):143–57.
23. Cohen L.L., Lemanek K., Blount R.L. et al. Evidence-based assessment of pediatric pain. J Pediatr Psychol 2008;33(9):939–55; discussion 956–7.
24. Cohen L.L., La Greca A.M., Blount R.L. et al. Introduction to special issue: evidence-based assessment in pediatric psychology. J Pediatr Psychol 2008;33(9):911–5.
25. Huguet A., Stinson J.N., McGrath P.J. Measurement of self-reported pain intensity in children and adolescents. J Psychosom Res 2010;68(4):329–36.

ОТ РЕДАКЦИИ



Уважаемые коллеги!



В этом номере «Российского журнала детской гематологии и онкологии» мы открываем новую, крайне актуальную, с нашей точки зрения, рубрику «Страничка медицинской сестры». Ведущая рубрики – главная медицинская сестра ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева **Ольга Владимировна Пименова**.

В рамках рубрики Ольга Владимировна расскажет об особенностях ведения медицинской сестрой больных в детской гематологии-онкологии, как можно улучшить эффективность работы и помочь нашим пациентам.

А начать мы решили с темы «Типичные ошибки в работе медицинской сестры и как их избежать». Данная тема является квинтэссенцией опыта работы О.В. Пименовой и ее команды. Будем ждать ваших отзывов и предложений по данной рубрике.

Типичные ошибки в работе медицинской сестры
и как их избежать**О.В. Пименова***ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1**Контактные данные: Ольга Владимировна Пименова pimenova04@rambler.ru*

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-111-113

Typical mistakes in the work of a nurse and how to avoid them

O.V. Pimenova*Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia*

Одной из важнейших проблем в детской гематологии-онкологии и иммунологии и в целом в педиатрии является предотвращение врачебных и сестринских ошибок. В целом в работе медицинской сестры можно выделить следующие ошибки:

- при идентификации пациента;
- в лекарственной терапии;

- технические ошибки;
- нарушение этики и деонтологии.

В данном номере журнала мы подробно разберем первую из представленных ошибок – идентификация пациента.

Начнем с определения. Идентификация – это установление тождественности неизвестного объек-

та известному на основании совпадения признаков, опознание.

С момента рождения человек имеет определенные идентификаторы:

- бирка на руке в родильном доме;
- свидетельство о рождении;
- паспорт;
- студенческий билет;
- водительское удостоверение и др.

Когда необходимо установить личность, представители власти, администрация какого-либо учреждения и в других ситуациях просят предъявить документ, удостоверяющий личность человека, и всем кажется это правильным и обычным.

Но почему-то в стационаре сотрудники стесняются лишний раз убедиться в том, что перед ними именно тот пациент, к которому они шли, объясняя это словами: «я всех знаю, я всех помню».

В отделении одномоментно могут оказаться однофамильцы, близнецы, пациенты с созвучными фамилиями или разницей в одну букву, например Латынин и Лотынин.

В основе любых манипуляций персонала должна лежать четкая идентификация пациента. Неправильная идентификация больного может привести к ошибкам при трансфузиях крови, введении медикаментов, взятии крови и других образцов на клинические исследования, а также при проведении хирургических вмешательств и других манипуляций.

Правила идентификации различаются в зависимости от того, в каком месте находится пациент (стационар или амбуланс), от его состояния и объема имеющейся о нем информации. Чаще всего ответственными за идентификацию больных являются медицинские сестры. С общими правилами идентификации пациента можно ознакомиться в сети Интернет по адресу: <http://www.zdrav.ru/articles/4293649884-qqq-16-m7-02-07-2016-identifikatsiya-patsienta>.

В основе всех действий медицинского персонала больницы должна лежать четкая идентификация пациента, в том числе его документов и биоматериалов.

Когда медицинский работник приходит к пациенту, он должен убедиться, что:

- это именно то лицо, которому назначена та или иная медицинская манипуляция;
- это его история болезни и медицинская карта;
- это его емкость с анализами.

Любая путаница на данном этапе может привести к очень тяжелым последствиям, вплоть до инвалидизации и смерти ребенка.

Что поможет избежать ошибок

Необходимо соблюдение протокола/алгоритма идентификации личности всеми сотрудниками и при каждом контакте с пациентом. Нужно использовать

не менее 2 идентификаторов, например фамилия, имя, отчество полностью и год рождения:

Иванова Анна Андреевна

Дата рождения: 01.11.2011 г. (5 лет)

История болезни: 2017/1544

Код пациента: 2600

Дата поступления: 31.03.2017 г.

Особенности идентификации пациента в стационаре

В стационаре при проведении забора крови ключевой является следующая информация:

- фамилия, имя и отчество пациента;
- индивидуальный штрих-код (идентификатор) на пробирке.

Не рекомендуется в целях установления личности пациента использовать в качестве ключевой информации номер его палаты (бокса), поскольку он может меняться вследствие перемещения. При проверке информации необходимо использовать активный, а не пассивный метод.

Процесс выглядит следующим образом: медицинская сестра представляется, приветствует пациента. Например: «Привет, Максим! Максим, как дела?» Если возникают трудности в процессе коммуникации, то необходимо обратиться к находящемуся с ребенком законному представителю.

После этого медицинский работник сравнивает полученные сведения с информацией, указанной в заявке на проведение лабораторного исследования. Если сведения не совпадают, то необходимо немедленно выявить ошибку.

Внимание! Категорически нельзя наклеивать штрих-код на подписанную ранее пробирку с другой фамилией!!!



Идентификация спящих пациентов и детей, не умеющих говорить

Если пациент спит во время посещения медицинского работника, необходимо его разбудить и установить его личность в соответствии с правилами, которые описаны выше. Если ребенок маленький, провести полную идентификацию помогут его законные представители.

Идентификация пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии

Повышенную внимательность медицинским работникам стоит проявлять, когда в отделении реанимации и интенсивной терапии пациент находится без сознания.

Здесь рекомендуется использование не менее 2 идентификаторов, например фамилия, имя, отчество полностью и год рождения, перед входом в палату и у постели пациента.

Если положительная идентификация по ряду причин временно невозможна, необходимо обеспечить контрольную идентификацию, например, к телу пациента крепится браслет с имеющейся информацией или иное приспособление, на котором указывается больничный номер (для скоропомощных стационаров).

Идентификация пациента в операционной

Персонал операционной письменно подтверждает, тот ли пациент подан для проведения хирургического вмешательства, проверяет наличие информированного согласия на операцию и маркировки области вмешательства.

Важный момент: пациент, находясь в сознании, должен сам назвать свои фамилию, имя, отчество (если ребенок не говорит, это должен сделать его законный представитель). Такой опрос должен быть закончен до начала анестезии (пока пациент в сознании). Лист контроля пациента заполняется медицинской сестрой, которая будет участвовать в проведении операции, в присутствии другой медицинской сестры и врача-анестезиолога.

Идентификация пациента при трансфузии донорской крови и (или) ее компонентов (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов»):

1) пробирки должны быть маркированы с указанием фамилии и инициалов реципиента, номера медицинской документации, отражающей состояние его здоровья, наименования отделения, где проводится трансфузия (переливание) донорской крови и (или) ее компонентов, групповой и резус-принадлежности, даты взятия образца крови;

2) нужно обязательно спросить у пациента фамилию, имя и отчество, уточнить группу крови и резус-фактор, проверить наличие информированного согласия.

Идентификация пациента при введении лекарственных препаратов

Во избежание ошибок необходимо соблюдать простые требования лекарственной безопасности:

- проверить надпись на этикетке упаковки, когда она берется из шкафчика с лекарствами;
- проверить надпись на ампуле перед тем, как набрать лекарственный препарат в шприц;
- проверить дозировку в листе назначения;
- спросить у врача, если вы не уверены в записи и (или) в разведении лекарственного препарата (!);
- маркировка шприца, флаконов (пакетов) с лекарственным препаратом с указанием его наименования, фамилии пациента, способа и времени введения должна быть яркая и четкая;
- категорически запрещено набирать в лоток шприцы с инъекционными растворами для разных пациентов одновременно (!);
- перед введением лекарственного препарата необходимо уточнить фамилию, имя и отчество пациента, спросить про имеющиеся аллергические реакции на лекарственные средства;
- с пациентами с похожими или одинаковыми фамилиями должны работать разные медицинские сотрудники.

Ответственность медицинских работников за нарушение правил и предписаний

Ошибки при идентификации пациента являются нарушением, за которое медицинский работник может получить дисциплинарное взыскание и впоследствии быть уволенным с работы, или может быть привлечен к юридической ответственности.

Линейная модель без триггерного значения, лучевая визуализация в детской онкологии и связанные с ними радиофобия и сомнения

А.С. Краснов, Г.В. Терещенко

ФГБУ «ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Галина Викторовна Терещенко inkova@mail.ru

В статье авторы представляют персональное мнение относительно идей, озвученных Джеффри А. Сиджелом и коллегами, в материале, опубликованном в предыдущем номере РЖДГО. Суть суждений доктора Сиджела и соавторов заключается в том, что линейная модель с триггерным значением и принципы ALARA (As Low As Reasonably Achievable — так мало как это возможно) приносят больше вреда, чем пользы при диагностических исследованиях в пределах малых доз излучения.

Авторы склонны согласиться с мнением, озвученным Джеффри А. Сиджелом, о том, что слепое следование принципам ALARA без учета размера доз способно мешать лечебному процессу и усиливать радиофобию как у самого врача, назначающего исследования, так и у родственников детей, находящихся на длительном лечении. При этом возможно возникновение ситуаций, при которых радиофобия будет приводить к ограничению проведения необходимых диагностических процедур. С учетом тяжести пациентов онкологического профиля, последствия такого развития событий могут быть крайне негативны.

При этом авторы полагают, что проведение оценочных исследований о структуре дозовой нагрузки в детской гематологии-онкологии необходимо. Важно следить и предвидеть ситуации, при которых возможен выход за пределы малых доз, и в таком случае следует предпринимать все необходимые меры по ограничению дальнейшего накопления дозы, когда для этого есть клиническая возможность.

Ключевые слова: дозовая нагрузка, дети, лучевая диагностика, предельные дозы

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-2-114-116

Linear model without trigger value, radiation visualization in pediatric oncology and related radiophobia and doubt

A.S. Krasnov, G.V. Tereshchenko

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Personal opinion concerning ideas of Jeffry A. Siegel et al which were published in previous issue of the Russian Journal of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, presented in this article. The essence of the judgment of Dr. Siegel and co-authors is that the linear model with trigger values and ALARA (As Low As Reasonably Achievable) principle can bring more harm than benefits in case of diagnostics in the limits of low dose irradiation.

Authors tend to agree with opinion proposed by Jeffry A. Siegel that blind following of ALARA principle without estimation of dose sizes could block the therapy process and increase the radiophobia both at physician prescribing diagnostics, and relatives of children with a history of long treatment. Herewith, there can be situations when radiophobia can lead to limitation of required diagnostic procedures. Taking into account high severity of oncological patients, consequences can be very negative.

Meanwhile authors think that performing of evaluation studies on structure of dose load in pediatric hematology-oncology required. It is important to observe and foresee the situations in which the excess of low doses possible and to limit the following dose accumulation in this case if clinically possible.

Key words: dose loading, children, radiation diagnosis, dose limits

В последние годы отношению к лучевой нагрузке при диагностических исследованиях уделяется все больше внимания. Доля медицинских обследований в общей структуре лучевой нагрузки населения стремительно росла в течение последних 20 лет [1, 2]. Это во многом связано с активным внедрением мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)

в клиническую практику по всему миру. В последние годы при оценке воздействия ионизирующего излучения (ИИ) на биологические объекты официально принята так называемая модель без триггерного значения, суть которой заключается в том, что любая доза ИИ теоретически может привести к развитию стохастических последствий, в том числе

и к индуцированным таким воздействием новообразованиям [1, 2].

Кроме того, принято разделять дозы, полученные в ходе медицинских и прочих воздействий, на малые, средние и высокие. В реальной практической работе высокие дозы достижимы лишь при лучевой терапии. В основном же, в ходе лечения большинство пациентов находятся в пределах малых доз, редко попадая в пределы средних. Малым дозовым порогом в мире в настоящее время принято считать 100 мЗв (миллизивертов) [3].

Все больше работ в последнее время указывают на несоответствие принятых моделей и даже более того — на противоречие между принятыми концепциями развития индуцированных ИИ детерминированных эффектов и теми данными, которые получали исследователи. Так, существует целый ряд примеров, когда в популяциях лиц, имевших ввиду различных причин в десятки раз большие, чем в среднем у лиц в зоне проживания, годовые дозовые нагрузки, не превышая при этом порога малых доз, имели меньшую частоту возникновения опухолей во всех возрастных группах [4].

Еще одним примером может служить то обстоятельство, что в соответствии с линейной моделью ожидался дополнительный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями на 1–2 % в результате внедрения МСКТ в США, однако в результате проведенного анализа авторы сделали вывод не о вреде, а, наоборот, о возможной пользе при проведении МСКТ, в том, что касается рисков возникновения новых опухолей [5].

Таким образом, исходя из литературных данных, можно сказать, что скорее всего имеется некая оптимальная доза ИИ, при воздействии которой развиваются благоприятные для организма процессы.

У детей риск выхода за пределы малых доз всегда выше ввиду большей чувствительности к ИИ [6], поэтому у детей требуется больше внимания к учету дозовой нагрузки.

Сейчас проводится ряд исследований с целью установить, в каких дозовых пределах находятся дети, проходящие длительное лечение в стационаре и подвергающиеся многократным МСКТ-исследованиям. В среднем дети со злокачественными новообразованиями при диагностических исследованиях получают дозы свыше 100 мЗв в год. Ряд исследователей говорят о дозах в диапазоне в среднем 60–70 мЗв. Однако в некоторых случаях нагрузка может достигать значений в 150, 300, а совсем редко — 600 и более мЗв [7–9]. Понятно, что в таких ситуациях невозможно оперировать выводами о воздействии малых доз, ведь речь идет уже о средних дозах излучения. Для средних значений существуют свои исследования, выводы кото-

рых свидетельствуют в пользу линейной модели, при которой степень воздействия увязана с частотой возникновения детерминированных эффектов ИИ прямо пропорционально [10].

Таким образом, современные литературные взгляды на проблему весьма противоречивы и сильно зависят от того, о каких дозах воздействия идет речь. С учетом вышесказанного возникают разумные сомнения в правильности принятой модели, а также пользы от следования принципу ALARA (As Low As Reasonably Achievable — так мало как это возможно). Этот принцип будучи основанным на линейной модели без триггерного значения предполагает максимально щадящее применение методов лучевой диагностики с использованием ИИ. Под эти принципы написаны десятки международных руководств и рекомендаций. На этих принципах построены алгоритмы диагностических протоколов, заложенных в рентгенодиагностическое оборудование. Им призывают следовать различные общественные организации и фонды. И все это создает и поддерживает уверенность во вредоносном воздействии ИИ в целом и соответствующих методов лучевой диагностики в частности. А это, в свою очередь, каждый раз вызывает массу сомнений у врачей в оправданности и целесообразности проведения того или иного исследования, особенно ребенку.

Понимая необходимость ограничения воздействия ИИ на молодой детский организм, мы тем не менее разделяем мнение Джеффри А. Сиджела и соавторов статьи [11], опубликованной в *Journal of Nuclear Medicine*. Действительно, с учетом отсутствия неопровержимых свидетельств о мутагенном воздействии малых доз облучения, избыточное внимание к вопросу снижения дозовой нагрузки порождает скорее больше вреда, чем пользы. Слепое следование принципам ALARA без учета размера доз чаще будет мешать лечебному процессу и усиливать радиофобию как у самого врача, назначающего исследование, так и у родственников детей, находящихся на длительном лечении. При этом возможно возникновение ситуаций, при которых радиофобия будет приводить к ограничению проведения необходимых диагностических процедур. С учетом тяжести пациентов онкологического профиля последствия такого развития событий могут быть крайне негативны.

Вместе с тем, мы считаем, что проведение оценочных исследований о структуре дозовой нагрузки в детской гематологии-онкологии необходимо. Важно следить и предвидеть ситуации, при которых возможен выход за пределы малых доз, и предпринимать в таком случае все необходимые меры по ограничению дальнейшего накопления дозы, когда для этого существует клиническая возможность.

ЛИТЕРАТУРА

1. NCRP Report No. 93. Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States: Bethesda Publishers, 1987. 87 p.
2. Bolus N.E. NCRP report 160 and what it means for medical imaging and nuclear medicine. *J Nucl Med Technol* 2013;41(4):255–60.
3. Котеров А.Н. Малые дозы и малые мощности дозиронизирующей радиации: регламентация диапазонов, критерии их формирования и реалии 21 века. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2009;54(3):2–26. [Koterov A.N. Low Doses and Dose Rates of Ionizing Radiation: Regulations for Dose Ranges, their Forming Criteria and 21st Century Realities. *Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety 2009;54(3): 2–26. (In Russ.)].
4. UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation). Report “Summary of low-dose radiation effects on health”. New York: United Nations, 2010.
5. Scott B., Sanders C.L., Mitchel R.E.J., Boreham D.R. CT scans may reduce rather than increase the risk of cancer. *J Am Phys Surg* 2008;13:8–11.
6. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Ann ICRP* 2007;37(2–4):1–332.
7. Özyörük D., Emir S., Demir H.A. et al. Total estimated effective doses from radiologic imaging modalities of children with cancer: a single center experience. *World J Pediatr* 2016 Nov 23. [Epub ahead of print].
8. Ahmed B.A., Connolly B.L., Shroff P. et al. Cumulative effective doses from radiologic procedures for pediatric oncology patients. *Pediatrics* 2010;126(4):e851–8.
9. Vallin C., Blouin P., Venel Y. et al. The use of computed tomography and nuclear medicine examinations in paediatric oncology: An analysis of practice in a university hospital. *Diagn Interv Imaging* 2014;95(4):411–9.
10. Thompson D.E., Mabuchi K., Ron E. et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958–1987. *Radiat Res* 1994;137(2 Suppl):S17–67.
11. Siegel J.A., Pennington C.W., Sacks B. Subjecting Radiologic Imaging to the Linear No-Threshold Hypothesis: A Non Sequitur of Non-Trivial Proportion. *J Nucl Med* 2017;58(1):1–6.

Риск развития вторых опухолей у детей, излеченных от злокачественных новообразований, снижается, но по-прежнему остается высоким*

М. Штенгер

Авторы перевода: Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов

В ретроспективном мультицентровом когортном исследовании, опубликованном в JAMA, L.M. Turcotte et al. обнаружили, что риск развития последующих опухолей у детей, переживших 5-летний рубеж после установления диагноза злокачественного новообразования (ЗНО), был ниже в случае его верификации в 1990-х годах по сравнению с 1970-ми годами, тем не менее оставался выше ожидаемого уровня. Снижение риска было связано с уменьшением терапевтических доз облучения.

Детали исследования

В исследование были включены 23 603 пациента, переживших 5-летний рубеж от момента постановки диагноза ЗНО, в возрасте до 21 года (средний возраст на момент постановки диагноза – 7,7 года, из них 46 % лица женского пола). Пациенты получали лечение в 27 педиатрических больницах США и Канады в период с 1970 по 1999 г. Наблюдение за ними продолжалось до декабря 2015 г. Наиболее частыми видами первичных опухолей являлись острый лимфобластный лейкоз (35 %, все виды лейкозов – 39 %), лимфома Ходжкина (11 %, все виды лимфом – 18 %) и астроцитомы (9,6 %, все опухоли центральной нервной системы – 16 %).

Стандартизованное отношение инцидентностей (Standardized incidence ratio), представляющее собой отношение наблюдаемого количества случаев вторых опухолей к ожидаемому их числу, рассчитывалось с использованием показателей заболеваемости, полученных с помощью программы регистрации статистических данных по онкологической заболеваемости и смертности (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) и включающих показатели заболеваемости в зависимости от возраста, пола и года постановки диагноза.

Изменение терапевтической тактики

В течение среднего срока наблюдения, составившего 20,5 года (374 638 человеко-лет) у 1639 лиц, включенных в исследование, развились 3115 вторых опухолей, в том числе 1026 случаев ЗНО, 233 – доброкачественных менингиом и 1856 – немеланомного рака кожи. Среди последующих ЗНО наиболее часто

встречался рак молочной и щитовидной желез.

Полные данные о лечении были доступны у 83 % пациентов. За период с 1970 по 1999 г. удельный вес больных, получавших лучевую терапию, снизился с 77 до 54 % в 1980-х годах и до 33 % в 1990-х годах, а медиана дозы облучения – с 30 до 26 Гр. Доля пациентов, получавших алкилирующие агенты и антрациклины, увеличивалась от декады к декаде, однако при этом медиана кумулятивной дозы снижалась. Доля детей, получавших эпипододифиллотоксины и препараты платины, за исследуемый период увеличилась. Медиана кумулятивной дозы препаратов платины увеличивалась от десятилетия к десятилетию, тогда как медиана кумулятивной дозы эпипододифиллотоксинов увеличилась в 1980-х годах и уменьшилась в 1990-х годах.

Изменение показателя риска развития вторых опухолей с течением времени

Через 15 лет после установления первичного диагноза кумулятивная частота развития вторых опухолей в зависимости от декады постановки диагноза составляла 2,9 % в 1970-х годах ($p = 0,02$ по сравнению с 1980-ми годами, $p < 0,001$ по сравнению с 1990-ми годами), 2,4 % в 1980-х годах ($p = 0,001$ по сравнению с 1990-ми годами) и 1,5 % в 1990-х годах. Кумулятивная частота развития вторых опухолей составляла 2,1 % в 1970-х годах ($p = 0,07$ по сравнению с 1980-ми годами, $p < 0,001$ по сравнению с 1990-ми годами), 1,7 % в 1980-х годах ($p = 0,03$ по сравнению с 1990-ми годами) и 1,3 % в 1990-х годах. Кумулятивное число вторых опухолей на 100 выживших составляло 3,6 в 1970-х годах ($p = 0,02$ по сравнению с 1980-ми годами, $p < 0,001$ по сравнению с 1990-ми годами), 2,8 в 1980-х годах ($p = 0,001$ по сравнению с 1990-ми годами) и 1,7 в 1990-х годах.

Референсные абсолютные показатели развития вторых опухолей на 1000 человеко-лет, рассчитанные с использованием специальной модели для лиц, переживших первичные ЗНО, с референсными характеристиками, включающими отсутствие проведения химиотерапии, спленэктомии и лучевой терапии, мужской пол и достигнутый возраст 28 лет, составили

* Оригинальная заметка "Decreasing but Still Elevated Risk for Subsequent Neoplasms in Survivors of Childhood Cancers" была опубликована в онлайн-издании ASCOPost 8 марта 2017 г.

4,21 для вторых опухолей, 1,12 — для ЗНО, 0,16 — для менингиом и 1,71 — для немеланомного рака кожи.

Стандартизованное отношение инцидентностей для вторых опухолей снижалось от декады к декаде в соответствии с более высоким достигнутым возрастом. Например, стандартизованное отношение инцидентностей у лиц в возрасте от 20 до 29 лет составляло 5,7 в 1970-х годах, 4,8 — в 1980-х годах и 3,6 — в 1990-х годах ($p = 0,004$), а у лиц в возрасте от 30 до 39 лет — 5,6; 4,9 и 3,1 соответственно ($p = 0,03$).

Факторы риска

При проведении анализа, учитывающего пол, возраст на момент постановки диагноза и достигнутый возраст, относительные показатели заболеваемости (relative rates — RR) снижались для каждого последующих 5 лет исследования для вторых опухолей (0,81; $p < 0,001$), ЗНО (0,87; $p < 0,001$), менингиом (0,85; $p = 0,03$) и немеланомного рака кожи (0,75; $p < 0,001$). В результате многофакторного анализа было выявлено, что пациенты женского пола по сравнению с больными мужского пола были ассоциированы с повышенным риском развития вторых опухолей и менингиом; лечение с использованием более высоких доз алкилирующих агентов и препаратов платины — с повышенным риском развития вторых опухолей; применение любых доз лучевой терапии — с повышенным риском развития вторых опухолей ($RR = 1,67-2,94$; $p < 0,002$), менингиом ($RR =$

10,91–34,93; $p < 0,001$) и немеланомного рака кожи ($RR = 4,82-8,57$; $p < 0,001$).

Включение всех терапевтических опций при мультивариантном анализе существенно снижало влияние временного интервала (декады) на момент постановки диагноза на частоту развития вторых опухолей ($p < 0,001$), ЗНО ($p < 0,001$), менингиом ($p = 0,03$) и немеланомного рака кожи ($p < 0,001$). Анализ, оценивающий связь изменений показателя заболеваемости на протяжении времени в зависимости от модификации терапии (например, максимальные дозы лучевой терапии, дозы химиопрепаратов и спленэктомия), показал, что изменение дозы лучевой терапии являлось ведущим фактором, обуславливающим снижение риска развития вторых опухолей. При проведении анализа, учитывающего изменение дозы лучевой терапии, относительные показатели заболеваемости составили 0,93 ($p = 0,02$) для вторых опухолей, 0,96 ($p = 0,20$) — для ЗНО, 1,01 ($p = 0,90$) — для менингиом и 0,87 ($p = 0,01$) — для немеланомного рака кожи.

Исследователи пришли к выводу, что риск развития вторых опухолей у лиц, перенесших ЗНО в детском возрасте, через 15 лет от момента постановки диагноза остается повышенным. Однако в когорте пациентов с установленным диагнозом в 1990-е годы риск был ниже, чем у пациентов с установленным диагнозом в 1970-е годы. Снижение риска развития вторых опухолей было обусловлено уменьшением дозы лучевой терапии.

Работа была поддержана Национальным центром продвижения трансляционных наук Национального института здравоохранения и Национального института рака.

Содержимое публикации не подвергалось рецензированию Американским обществом клинической онкологии, Inc. (ASCO®) и не обязательно отражает идеи и мнение ASCO®.

68-я сессия Всемирной организации здравоохранения

Представленное фото относится к 2015 г., когда на 68-й сессии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была впервые затронута тема детской онкологии. Это стало возможным благодаря активной работе Международного общества детской онкологии (SIOP).

Детская онкология обсуждалась 18 мая 2015 г. в рамках сессии «Детский рак: важность универсального подхода к лечению», на которой выступали представители России (А.Г. Румянцев), Германии, Филиппин и Ганы.

Были приглашены наши представители, а страна заявлена, как пример эффективной и быстро развивающейся системы, которая позволила быстро улучшить выживаемость в области детской онкологии до 70–80 %.

Это яркая страница нашей истории стала отправной точкой в совместной работе ВОЗ, SIOP и Национального общества детских гематологов и онкологов. Подробнее об этой работе читайте во вступлении к данному номеру журнала.





«Новартис Онкология»

Россия, Москва,
Ленинградский проспект, д. 72, к. 3
<http://www.novartis.ru>

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Препарат Револейд компании «Новартис» одобрен в России к применению у детей старше 6 лет с диагнозом идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП)

- Безопасность и эффективность применения элтромбопага у детей с хронической ИТП были продемонстрированы в рамках проведенных международных, многоцентровых, плацебоконтролируемых исследований, в которых в том числе приняли участие и 4 российских исследовательских центра.
- ИТП является редким приобретенным аутоиммунным заболеванием, которое характеризуется аномально низким количеством тромбоцитов.
- Револейд представляет собой таблетированный препарат, действующий подобно тромбopoэтину, – основному веществу, регулирующему продукцию тромбоцитов в организме.
- С регистрацией нового показания препарата Револейд у маленьких пациентов появился шанс на получение эффективной терапии, позволяющей контролировать заболевание и значительно снизить риск тяжелых осложнений.

3 марта 2017 г., Москва

Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило препарат Револейд (элтромбопаг) к применению у детей, страдающих хронической иммунной тромбоцитопенией (или ИТП), – редким заболеванием системы крови. Таким образом, на сегодняшний день элтромбопаг является первым и единственным препаратом группы агонистов рецептора тромбopoэтина, одобренным к применению у детей с данным диагнозом.

Безопасность и эффективность применения элтромбопага у детей с хронической ИТП были продемонстрированы в рамках проведенных международных, многоцентровых, плацебоконтролируемых исследований РЕТ1Т и РЕТ1Т2 [1, 2], в которых принимали участие 38 клинических центров из 12 стран мира, в том числе 4 российских исследовательских центра. Впервые это показание было одобрено Управлением по контролю за качеством лекарственных средств и продуктов питания (FDA) в США 1 августа 2015 г. [3].

ИТП является редким приобретенным аутоиммунным заболеванием. Оно характеризуется аномально низким количеством тромбоцитов ($< 100 \times 10^9/\text{л}$) [4], когда нормальное содержание тромбоцитов в крови здорового человека составляет $200\text{--}400 \times 10^9/\text{л}$. Как следствие, у пациента наблюдаются геморрагические проявления – от точечных кожных кровоизлияний до клинически значимых и угрожающих жизни кровотечений. Заболеваемость ИТП, по данным литературы, колеблется от 1,6 до 3,9 на 100 000 населения в год среди детей и взрослых [4].

Хроническая ИТП является заболеванием, в большинстве случаев не поддающимся окончательному излечению. Многие пациенты с хронической ИТП либо рефрактерны к стандартному лечению, либо зависимы от токсичной и дорогостоящей терапии иммуносупрессивными препаратами. Так, например, длительное использование кортикостероидов часто приводит к развитию побочных эффектов, включая гипертензию, катаракту, синдром Кушинга, остеопороз и стероидный диабет. Кроме того, супрессия иммунной системы может приводить к различным инфекционным осложнениям. В то же время для взрослых пациентов доступен один из самых эффективных и безопасных терапевтических подходов в лечении хронической ИТП, который основан на использовании агонистов рецепторов тромбopoэтина, одним из них является элтромбопаг (Револейд). Он представляет собой таблетированный препарат, действующий подобно тромбopoэтину, – основному веществу, регулирующему продукцию тромбоцитов в организме [5]. Препарат включен в Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ИТП у взрослых, разработанные Национальным гематологическим обществом [6].

С регистрацией нового показания препарата Револейд у маленьких пациентов появился шанс на получение эффективной терапии, позволяющей контролировать заболевание с существенным снижением риска развития кровотечений и избежать тяжелых осложнений от применения иммуносупрессивной терапии.

Портфель препаратов компании «Новартис» включает в себя более 20 продуктов для лечения гематологических, онкологических и редких заболеваний. Более 30 новых молекул находятся на разных стадиях разработки. Десятилетняя стратегия компании ориентирована на лидерство в 5 ключевых направлениях, включающих злокачественные заболевания крови, рак молочной железы, рак легкого, рак почки и меланому. И одобрение применения препарата Револейд для детей является еще одним шагом на пути к успешной реализации этой стратегии.

О компании «Новартис»

Компания «Новартис» создает инновационные продукты в сфере здравоохранения, которые отвечают растущим потребностям пациентов и общества в целом. Компания «Новартис», штаб-квартира которой расположена в Базеле (Швейцария), предлагает диверсифицированный портфель лекарственных препаратов для удовлетворения данных запросов: инновационные лекарственные средства, дженерики и биоаналоги более низкой стоимости, а также офтальмологические средства. В каждой из этих областей компания «Новартис» занимает лидирующую позицию в мире. В 2016 г. группа достигла объема продаж 48,5 млрд долларов США, в то время как в направление исследований и разработки группы было вложено около 9,0 млрд долларов США. Компания «Новартис» располагает штатом около 118 000 сотрудников. Продукты «Новартис» продаются примерно в 155 странах по всему миру. Чтобы получить более подробную информацию, пожалуйста, перейдите по ссылке <http://www.novartis.com>.

Ссылки:

1. Bussel J.B. et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015;2:e315–e325.
2. Grainger J.D. et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:1649–58.
3. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm459430.html>.
4. Fogarty P. Chronic ITP in adults: epidemiology and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(6):1213–21.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Револейд, ЛСР-010032/09.
6. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых (редакция 2016 г.).

Контакты для СМИ:

Мария Александрова

Руководитель по корпоративным коммуникациям
группы компаний «Новартис» в России
+7 495 660 75 09 (8225)
+7 985 364 02 06
maria.alexandrova@novartis.com

Мария Боровикова

Менеджер по коммуникациям «Новартис Онкология»
региона Россия, Украина, Казахстан и страны СНГ
+7 495 660 07 09 (5681)
+7 906 792 54 80
maria.borovikova@novartis.com

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

752378/REV/A4/05.17/1

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в «Российский журнал детской гематологии и онкологии», следует руководствоваться обновленными правилами:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, **его (их) полный адрес с указанием индекса**.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений; **для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.)**. Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество **ключевых слов** должно составлять от 10 до 50.

4. Иллюстративный материал.

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими.
- Фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.

• Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.
- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте).
- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также 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 печатаются 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.

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.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1, с пометкой «Для НОДГО» или на электронный адрес nodgo@yandex.ru с обязательным указанием названия журнала.



ИРВИН 2

ИРВИН 2 – ответственный взгляд на медицинское обеспечение страны

Компания ИРВИН 2 специализируется на обеспечении лекарственными средствами, медицинским оборудованием и изделиями медицинского назначения лечебно-профилактических и аптечных учреждений, осуществляя дистрибуцию на территории всей страны. Богатый опыт, безупречная репутация и высокая гибкость позволяют нам с 2001 г. всегда находиться в списке лидеров сегмента бюджетных и госпитальных продаж.

Мы поставляем лекарственные средства для нужд Министерства здравоохранения и обеспечения льготных категорий граждан. ИРВИН 2 принимает активное участие в реализации социально значимых государственных программ по профилактике и лечению различных заболеваний, включая высокочувствительные нозологии.

Благодаря длительным и прочным отношениям с ключевыми производителями мы сформировали максимально широкий ассортимент, способный удовлетворить любые нужды отрасли здравоохранения РФ. Мы всегда готовы предложить более 12 000 позиций из своей ассортиментной номенклатуры для обеспечения врачей наиболее эффективными и современными средствами терапии заболеваний любой сложности.

В свою очередь, наличие представительств в большинстве регионов и четко отлаженной логистической инфраструктуры позволяет ИРВИН 2 осуществлять полный цикл поставки жизненно важных, сложнейших препаратов с ювелирной точностью и жестким соблюдением стандартов хранения и транспортировки.

Компания ИРВИН 2 входит в состав группы компаний Фармэко – российского высокотехнологичного холдинга, осуществляющего деятельность во всех сегментах отрасли здравоохранения, от R&D наукоемких лекарственных средств до производства и продажи автоматизированных иммунологических анализаторов, оказывая свои услуги на всей территории РФ.

ГК Фармэко имеет современные производственные площадки, сертифицированные по GMP, используемые как для производства собственных лекарственных средств, так и для локализации производства и дальнейшего импортозамещения важнейших иностранных препаратов. Мы в полной мере осознаем необходимость конструктивного развития отечественной фармацевтической отрасли, в связи с чем прилагаем максимум усилий в реализации государственной программы Фарма 2020.

Подробнее ознакомиться с деятельностью ГК Фармэко можно на сайте www.pharmeco.ru

Россия, 115230, г. Москва, 1-й Нагатинский пр-д, д. 10, стр. 1, БЦ «Ньютон Плаза»

Тел. : +7 499 800 77 87, +7 495 725 44 68; e-mail: irwin2@irwin2.ru

www.irwin2.ru

ЕДИНСТВЕННЫЙ В РФ препарат группы агонистов рецепторов ТПО, одобренный для лечения хронической ИТП у детей старше 6 лет¹

- Способствует быстрому увеличению и поддержанию количества тромбоцитов на безопасном уровне^{2, 3}
- Не обладает иммуносупрессивным действием¹
- Эффективность и безопасность продемонстрированы в двух международных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях^{2, 3}
- Удобная таблетированная форма¹



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. РЕВОЛЕЙД

Эльтромбопаг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг и 50 мг. РУ № ЛСР-010032/09. **Примечание.** Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению! **ПОКАЗАНИЯ.** Препарат Революйд показан для лечения пациентов в возрасте старше 6 лет с хронической иммунной (идиопатической) тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), у которых отмечался недостаточный ответ на предшествующую терапию (например, глюкокортикостероидами, иммуноглобулинами), с целью уменьшения риска кровотечений. Препарат Революйд показан для лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с хроническим вирусным гепатитом С (ВГС), с целью обеспечения возможности проведения или оптимизации проводимой противовирусной терапии, включающей препараты интерферона. Препарат Революйд показан для лечения цитопении у пациентов в возрасте старше 18 лет с тяжелой апластической анемией (ТАА), у которых не был достигнут достаточный ответ на иммуносупрессивную терапию. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** • Режим дозирования подбирают индивидуально на основании количества тромбоцитов у пациентов. • Рекомендованная начальная доза препарата Революйд составляет 25–50 мг 1 раз в сутки. Необходим регулярный мониторинг и индивидуальная коррекция дозы препарата. В зависимости от группы пациентов, которым назначен препарат, и показания к его применению, поддерживающая доза не должна превышать 75–50 мг. **Особые группы пациентов.** • Безопасность и эффективность применения препарата Революйд у детей с хроническим ВГС или ТАА не установлены. • Клинически значимых различий в безопасности применения препарата у пациентов в возрасте 65 лет и старше не выявлено. • Пациенты с нарушением функции почек: препарат Революйд следует применять с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациента. • Пациенты с нарушением функции печени: препарат Революйд следует применять с осторожностью и тщательно контролировать состояние пациента, рекомендованная начальная доза препарата Революйд у данной категории пациентов составляет 25 мг 1 раз в сутки. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Гиперчувствительность к эльтромбопагу или любому другому компоненту препарата. Миелодиспластический синдром (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности у данной категории пациентов), см. раздел «Особые указания». Беременность и период грудного вскармливания. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** • Применение эльтромбопага может вызвать отклонения от нормы лабораторных показателей функции печени, тяжелые гепатотоксические явления и поражение печени с возможным летальным исходом. • Декомпенсация функции печени (применение с интерферонами): у пациентов с хроническим ВГС и циррозом печени при лечении интерферонами альфа может существовать риск декомпенсации функции печени, в некоторых случаях с летальным исходом. Пациентов следует тщательно наблюдать на наличие признаков и симптомов декомпенсации функции печени. • Тромботические/тромбоэмболические осложнения: препарат следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска тромбозов. Следует тщательно контролировать содержание тромбоцитов и рассмотреть вопрос о снижении дозы или отмене эльтромбопага, если содержание тромбоцитов превышает целевые значения. • Повышен риск развития кровотечения после прекращения лечения. Содержание тромбоцитов необходимо ежедневно контролировать на протяжении 4 недель после отмены препарата. • Риск развития и прогрессирования злокачественных новообразований. • Пациенты с катарактой: рекомендуется плановый мониторинг пациентов на предмет развития катаракты. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ.** Беременность. • Применение препарата при беременности противопоказано. Применение препарата при беременности возможно лишь в том случае, когда потенциальный риск для плода оправдан ожидаемой пользой для матери. Лактация. • Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или о продолжении / временном прекращении терапии препаратом исходя из пользы грудного вскармливания для ребенка и ожидаемой пользы терапии для матери. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Нежелательные реакции** (перечислены в соответствии с частотой встречаемости). **Пациенты с ИТП.** • **Очень частые** ($\geq 10\%$): фарингит, инфекции верхних дыхательных путей. • **Частые** (1–10%): фарингит, инфекции мочевыводящих путей, парестезия, сухость глаза, сухость слизистой оболочки полости рта, рвота, тошнота, диарея, изъязвление слизистой оболочки полости рта, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), гипербилирубинемия, отклонение показателей функции печени от нормальных значений, алоpecia, сыпь, боль в спине, боль в грудной клетке костно-мышечного характера, костно-мышечная боль, миалгия, артралгия, мышечный спазм, боль в костях, боль в конечностях, ощущение тяжести, ринит, боль в животе, зубная боль, кашель, боль в ротоглотке, ринорея, лихорадка. **Пациенты с хроническим ВГС.** • **Очень частые** ($\geq 10\%$): анемия, снижение аппетита, бессонница, головная боль, кашель, тошнота, диарея, зуд, алоpecia, миалгия, дисурия, повышенная утомляемость, гипертермия, лихорадка, астения, периферический отек, гриппоподобное заболевание, озноб. • **Частые:** инфекция мочевыводящих путей, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит, назофарингит, грипп, оральная герпес, гастроэнтерит, фарингит, злокачественные новообразования печени, лимфопения, гемолитическая анемия, гипергликемия, патологическое уменьшение массы тела, депрессия, тревога, нарушение сна, состояние спутанности сознания, возбуждение, головокружение, нарушение внимания, дисгевзия, печеночная энцефалопатия, летаргия, нарушение памяти, парестезия, катаракта, экзодусты сетчатки, сухость глаза, желтушность склер, ретикулярное кровоизлияние, головокружение, ощущение сердцебиения, одышка, боль в ротоглотке, одышка при физической нагрузке, продуктивный кашель, рвота, асцит, боль в животе, боль в верхних отделах живота, диспепсия, сухость во рту, запор, вздутие живота, зубная боль, стоматит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, дискомфорт в животе, гастрит, варикозное расширение вен пищевода, афтозный стоматит, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, гипербилирубинемия, желтуха, тромбоз воротной вены, печеночная недостаточность, лекарственное поражение печени, сыпь, сухость кожи, экзема, зудящие кожные высыпания, эритема, гипергидроз, генерализованный зуд, ночная потливость, поражение кожи, артралгия, мышечные спазмы, боль в спине, боль в конечностях, костно-мышечная боль, боль в костях, раздражительность, боль, недомогание, реакция в месте инъекции, некардиальная боль в грудной клетке, отек, сыпь в месте инъекции, дискомфорт в грудной клетке, зуд в месте инъекции, увеличение концентрации билирубина в крови, уменьшение массы тела, лейкопения, уменьшение количества нейтрофильных лейкоцитов, увеличение международного нормализованного отношения, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), гипергликемия, уменьшение концентрации альбумина в крови, удлинение интервала QT на электрокардиограмме. **Пациенты с ТАА.** • **Очень частые** ($\geq 10\%$): головная боль, кашель, одышка, боль в ротоглотке, ринорея, боль в животе, диарея, тошнота, повышение активности трансаминаз, кровоподтеки, артралгия, мышечный спазм, боль в конечностях, головокружение, утомляемость, фебрильная нейтропения, гипертермия. • **Частые:** кожная сыпь. • Нежелательные реакции по данным пострегистрационного наблюдения. **Редкие** (0,0–0,1%): тромбоцитическая микроангиопатия с острой почечной недостаточностью. **Неизвестно:** нарушение окраски кожных покровов. С полным перечнем нежелательных реакций можно ознакомиться, обратившись к инструкции по применению препарата. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** • Розувастатин: следует рассмотреть вопрос о снижении дозы розувастатина, а также проводить тщательный мониторинг. При комбинированном применении эльтромбопага и прочих субстратов полипептидных транспортеров органических анионов (ОАТР1В1) и BCRP следует соблюдать осторожность. • Циклоспорин (ингибитор BCRP): ежедневный контроль в течение 2–3 недель, возможно возникновение необходимости в увеличении дозы эльтромбопага. • Поливалентные катионы (образование хелатных комплексов): препарат Революйд следует принимать по крайней мере за 2 часа до или через 4 часа после приема продуктов, содержащих поливалентные катионы. • Лопинавир/ритонавир: следует соблюдать осторожность, необходим тщательный контроль количества тромбоцитов ежедневно в течение 2–3 недель. **«НОВАРТИС ФАРМА» АГ, ШВЕЙЦАРИЯ.**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Революйд ЛСР-010032/09.

2. Busse JF et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol* 2015; 2: e315–e325.

3. Grainger JD et al. Etlrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1649–1658.

Только для медицинских и фармацевтических работников.

Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.