

© Коллектив авторов, 2011

Е.В. Скоробогатова, Д.Н. Балашов, П.Е. Трахтман, А.А. Масчан,
А.Г. Румянцев, К.Г. Кургизов

ИТОГИ ДЦАТИЛЕТНЕГО ОПЫТА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ

ФГУ ФНКЦ ДГОИ на базе ФГУ РДКБ Минздравсоцразвития России, Москва

Авторы представляют результаты 20-летнего опыта трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) 543 пациентам в возрасте от 3 мес до 18 лет: от НЛА-идентичных родственных доноров (РД) – 262 ТГСК, от неродственных доноров – 168, от гаплоидентичных РД – 50, от аутологичных – 147 (всего проведено 627 ТГСК). Среди больных, получивших ТГСК, доминировали острый миелоидный лейкоз (154 ТГСК) и приобретенная апластическая анемия (95 ТГСК), также ТГСК проводили пациентам с прогностически неблагоприятными формами и повторными рецидивами острого лимфобластного лейкоза (58 ТГСК), с неходжинскими лимфомами, резистентными к химиотерапии (28 ТГСК), с тяжелыми иммунодефицитными состояниями (43 ТГСК), с генетическими заболеваниями (анемия Фанкони – 21 ТГСК, мукополисахаридоз – 4 ТГСК), с нейробластомами (45 ТГСК). Основными направлениями в развитии ТГСК являются сопроводительная терапия, профилактика и лечение жизнеугрожающих осложнений, обуславливающих структуру летальности (рецидивы основного заболевания, инфекции, иммунные осложнения, токсичность). Общая выживаемость пациентов отделения трансплантации костного мозга ФНКЦ ДГОИ на базе РДКБ за прошедшие 20 лет составляет 60%.

Ключевые слова: дети, острый миелоидный лейкоз, приобретенная апластическая анемия, острый лимфобластный лейкоз, неходжинские лимфомы, тяжелые иммунодефицитные состояния, генетические заболевания, нейробластома, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, сопроводительная терапия, профилактика и лечение осложнений, общая выживаемость.

Authors present results of 20-years experience in hemopoietic stem cells transplantation (HSCT). Transplantation was performed in 543 patients aged 3 months–18 years: 262 HSCT from HLA – identical kindred donors (KD), 168 – from non-kinder donors, 50 – from haploidentical KD, 147 – form autologous donors (total HSCT number – 627). More frequent diagnosis in transplanted patients was acute myeloid leukemia (154 HSCT) and acquired aplastic anemia (95 HSCT), transplantation was also performed in patients with acute lymphoblastic leukemia with unfavorable prognosis or with relapses of lymphoblastic leukemia (58 HSCT), with non-Hodgkin's lymphoma resistant to chemotherapy (28 HSCT), with severe hereditary immunodeficiency (43 HSCT), with hereditary diseases (Fanconi's anemia – 21 HSCT, mucopolysaccharidosis – 4 HSCT), with neuroblastoma (45 HSCT). Main trends in HSCT development are accompanying therapy, prophylaxis and treatment of life-threatening complications, forming mortality structure (relapses of disease, infections, immune complications, toxicity). Total survival rate of patients in unit of bone marrow transplantation (Children Hematological/Oncological Centre) was 60% during last 2 decades.

Key words: children, acute myeloid leukemia, acquired aplastic anemia, acute lymphoblastic leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, severe hereditary immunodeficiency, genetic diseases, neuroblastoma, hemopoietic stem cells transplantation, accompanying therapy, prophylaxis and treatment of complications, total survival rate.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) костного мозга (КМ) в нашей стра-

не впервые была проведена в Москве в 1974 г. у взрослого пациента проф. А.Е. Барановым, первые

Контактная информация:

Скоробогатова Елена Владимировна – д.м.н., зав. отделением трансплантации костного мозга РДКБ

Адрес: 117997 г. Москва, Ленинский пр-т, 117, к. 2

Тел.: (495) 936-91-20, E-mail: skorobog.e@mail.ru

Статья поступила 10.05.11, принята к печати 30.05.11.

аллогенные ТГСК детям проведены в С-Петербурге в 1992 г. проф. Б.В. Афанасьевым и в нашей клинике в Москве доктором О.И. Крыжановским [1]. Первым пациентом в нашей клинике был ребенок с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), лечение было успешным, ребенок жив и социально адаптирован спустя 20 лет после ТГСК. Первые ТГСК периферической и пуповинной крови [2] в нашей клинике проведены под руководством проф. А.А. Масчана, с 1996 г. начата ТГСК у больных иммунодефицитами, гемоглобинопатиями и другими неопухоловыми заболеваниями. В этой работе активное участие принимали проф. И.Б. Резник и проф. Е.Д. Пашанов. Современный стандарт трансплантационной активности составляет 4 на 100 000 жителей с соотношением ауто/алло ТГСК как 1:2. По расчетам, ориентированным на развитые страны, в нашей стране ежегодная потребность у детей и подростков составляет 2000 ТГСК. Потребность в ТГСК у детей в настоящее время обеспечивается в России на 10–15%, из этого количества около половины – в нашей клинике на базе Российской детской клинической больницы (РДКБ). На долю неродственных трансплантаций от всех аллогенных приходится 75%. У нас в стране ежегодная потребность в неродственных трансплантациях может составить в перспективе 500 для детей и 2000 – для взрослых, но на сегодня выполняется около 100. Это определяет необходимость создания новых трансплантационных центров, оснащенных современными технологиями и квалифицированными кадрами.

Отделение трансплантации КМ было открыто сотрудниками ФНКЦ ДГОИ на базе РДКБ в 1993 г. при содействии Правительства России, фонда М.С. Горбачева и фонда Фреда и Софии Мацер (Голландия). Мощность отделения, оснащенного 12 ламинарными боксами, позволяет проводить до 80 ТГСК в год. Аккредитация нашего центра в Международном банке доноров КМ дает доступ к базе, насчитывающей в настоящее время около 16 млн потенциальных неродственных доноров.

За 20 лет работы коллективами отделения трансплантации КМ и трех отделений гематологического профиля Центра на базе РДКБ было проведено 627 ТГСК у 543 пациентов. Возраст больных варьировал от 3 месяцев до 18 лет (медиана – 10 лет). От HLA-идентичных родственных доноров (РД) было выполнено 262 трансплантации, от неродственных доноров (НРД) – 168, от гаплоидентичных РД – 50, аутологичных – 147. ТГСК от гаплоидентичных доноров (гаплоТГСК) осуществляются с использованием аппаратной Т-клеточной деплеции [1, 3–5].

В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток чаще всего использовались стволовые клетки периферической крови – 355 трансплантатов, костно-мозговой трансплантат применен в 257 случаях и в 28 – пуповинная кровь.

Среди пациентов, у которых проведена ТГСК, доминировал ОМЛ (27% пациентов) и приобретенная апластическая анемия (ПАА) (22%). ОМЛ занимают 2-е место по частоте встречаемости среди гемобластозов у детей. Несмотря на высокий уровень достижения ремиссии (86–90%) при проведении химиотерапии, уровень общей выживаемости (ОВ) не превышает 50%. Столь низкий показатель выживаемости определяет поиск новых путей оптимизации терапии, включая ТГСК. Если в настоящее время все исследовательские группы сходятся во мнении, что при развитии рецидива ОМЛ основным методом терапии служит ТГСК, то относительно использования данного метода в первой полной ремиссии существуют разногласия. Американские исследовательские группы ROG и CCG пришли к мнению, что аллогенная ТГСК (аллоТГСК) показана пациентам всех групп риска при наличии HLA-совместимого РД уже в первой полной ремиссии. Мнение основных европейских групп относительно показаний к проведению ТГСК в первой ремиссии менее категорично. Исследования AML-MRC10, AML 88, AML-BFM-98 не выявили преимуществ в выживаемости после аллоТГСК в сравнении с полихимиотерапией или аутологичной ТГСК (аутоТГСК) даже у пациентов из высокой группы риска. Данный результат связан с высокой трансплантационно-ассоциированной смертностью при проведении аллоТГСК. В нашей клинике проведено 154 ТГСК 113 пациентам: 41 аутоТГСК и 99 аллоТГСК были выполнены в первой полной ремиссии при резистентном течении ОМЛ с уровнем бластога в КМ к моменту проведения ТГСК от 8 до 94%. Трансплантации от РД (включая 14 гаплоТГСК) были проведены 74 пациентам, в 39 случаях был использован трансплантат от НРД, включая ТГСК от частично HLA-совместимого донора в 8 случаях. Уровень гранулоцитарного приживления составил 88,2%, тромбоцитарного – 75,2%. Основной причиной неприживления были развитие ранних инфекционных осложнений и гибель больного до приживления. Острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) развилась у 60,1% реципиентов аллогенного трансплантата и в большинстве случаев (79,1%) не превышала II степени. Хроническая РТПХ развилась у 41,4% детей и носила преимущественно экстенсивный характер – 75% [6, 7]. ОВ пациентов с ОМЛ в зависимости от вида ТГСК представлена на рис. 1.

Для пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами ПАА ТГСК являлись безальтернативным методом лечения. Наша клиника имеет наибольший опыт ТГСК у этой группы пациентов (95 ТГСК). Результаты ОВ пациентов представлены на рис. 2.

ТГСК у больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) проведена при прогностически неблагоприятных формах ОЛЛ и у больных с

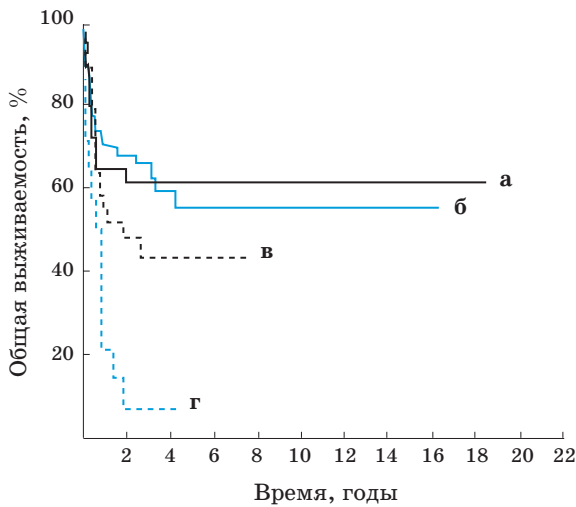


Рис. 1. ОВ пациентов с ОМЛ в зависимости от вида ТГСК. а – ауто (n=41), б – РД (n=60), в – НРД (n=39), г – гапло (n=14).

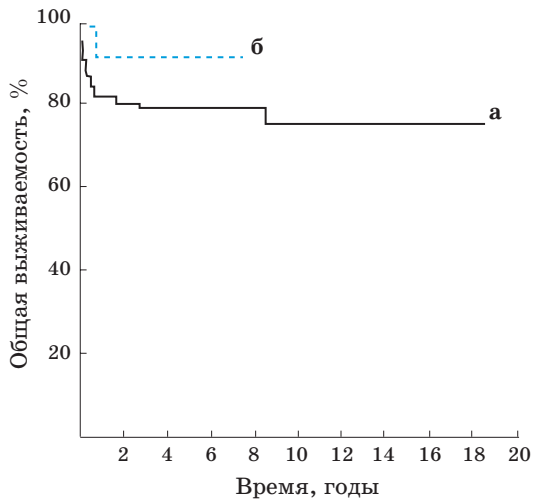


Рис. 2. ОВ пациентов с ПАА в зависимости от вида ТГСК. а – РД (n=78), б – НРД (n=17).

повторными рецидивами. Результаты лечения (58 ТГСК) (рис. 3) демонстрируют эффективность аллогенных родственных и неродственных трансплантаций с эффективностью 50% и более для обреченного контингента больных детей.

Для неходжинских лимфом, резистентных к лечению химиопрепаратами (РХЛ), ТГСК является методом выбора (28 ТГСК) (рис. 4).

Для больных РХЛ из группы высокого риска ТГСК позволяет обеспечить более 60% безрецидивной выживаемости больных.

Наша клиника имеет наибольший опыт в стране по применению ТГСК у больных иммунодефицитными состояниями, несовместимыми с жизнью (комбинированные иммунодефициты лимфогистиоцитоз II типа и др.) [8]. Результаты всех проведенных ТГСК (43 ТГСК) представлены на рис. 5. Высокую эффективность демонстрируют родственные аллогенные трансплантации. Для

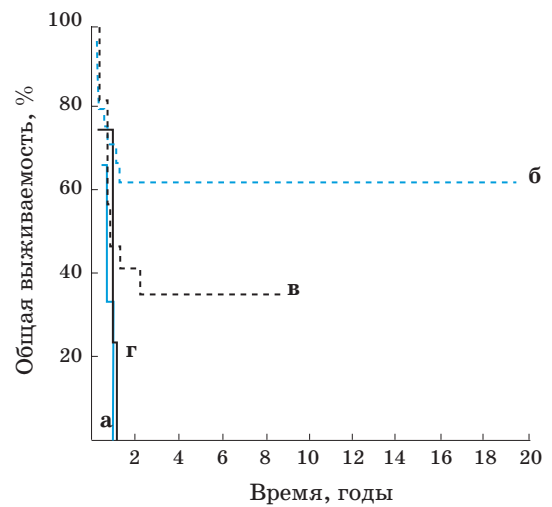


Рис. 3. ОВ пациентов с ОЛЛ в зависимости от вида ТГСК. а – ауто (n=3), б – РД (n=27), в – НРД (n=24), г – гапло (n=4).

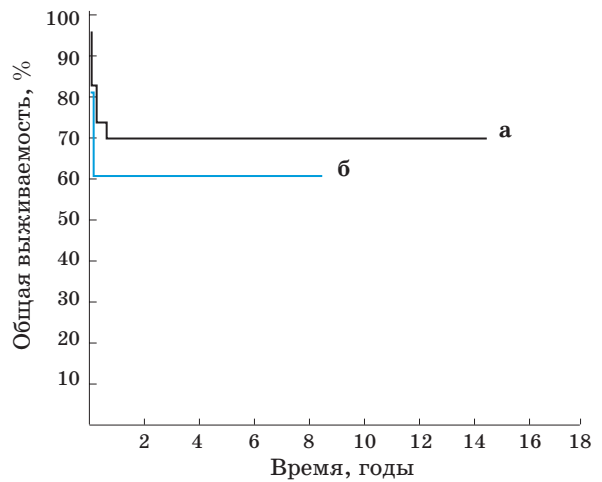


Рис. 4. ОВ пациентов с неходжинскими злокачественными лимфомами в зависимости от вида ТГСК. а – ауто (n=23), б – РД (n=5).

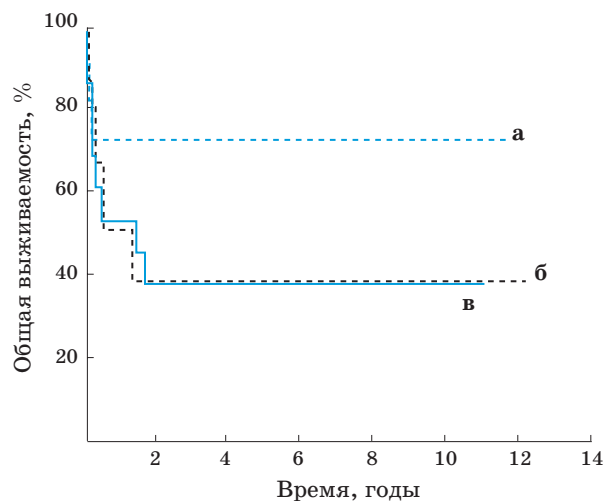


Рис. 5. ОВ пациентов с первичными иммунодефицитами в зависимости от вида ТГСК. а – РД (n=12), б – НРД (n=17), в – гапло (n=14).

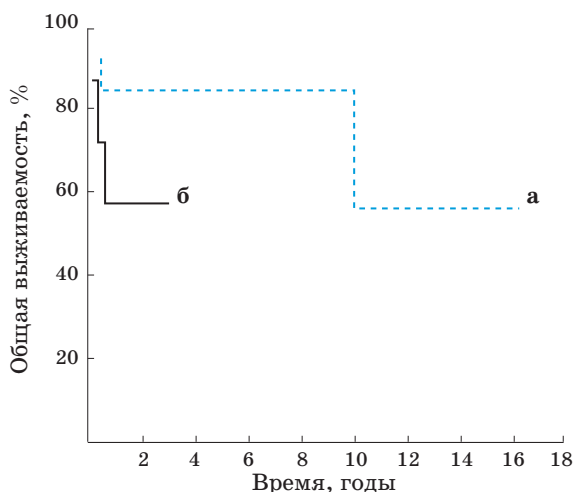


Рис. 6. ОВ пациентов с конституциональной апластической анемией Фанкони в зависимости от вида ТГСК. а – РД (n=13), б – НРД (n=8).

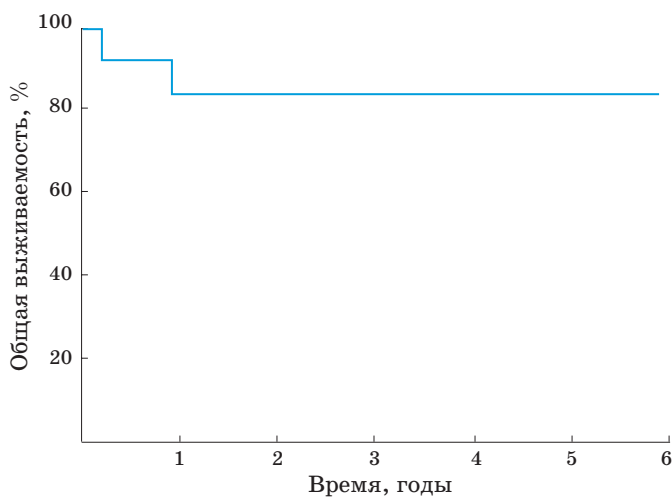


Рис. 7. ОВ пациентов с мукополисахаридозом I типа (синдром Гурлера) после аллоТГСК.

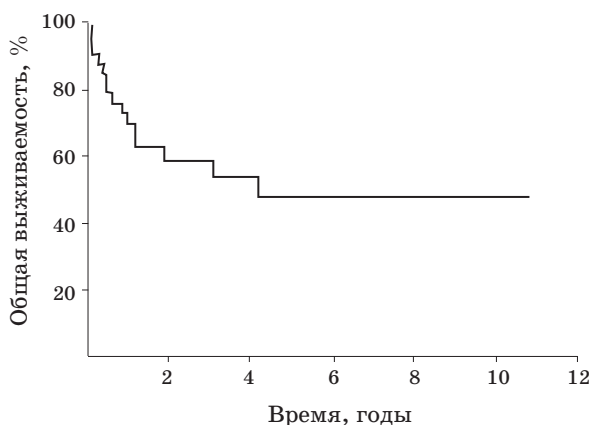


Рис. 8. ОВ пациентов с нейробластомами после аутоТГСК.

неродственных и гаплоидентичных трансплантаций эффективность составила 40%.

На рис. 6 и 7 представлены примеры эффективных ТГСК у пациентов с генетическими забо-

леваниями (анемия Фанкони – 21 ТГСК, мукополисахаридоз – 4 ТГСК), на рис. 8 – ОВ пациентов (n=45) с нейробластомами после аутоТГСК, которая составила 47,9%.

Основным научным направлением в развитии ТГСК, разработанным нашим центром, является сопроводительная терапия, профилактика и лечение жизнеугрожающих осложнений, обуславливающих летальности (37% – рецидивы основного заболевания, 34% – инфекции, 23% – иммунные осложнения, 6% – токсичность). Основные результаты этой работы представлены в монографии сотрудников Центра [9] и диссертационных работах [10, 11].

С целью совершенствования контроля за рецидивом основного заболевания адаптируются препаративные режимы, разрабатываются стратегии клеточной и таргетной терапии, контроля минимальной резидуальной болезни, изучается предикторная роль гемопоэтического химеризма. Оптимизируются диагностика, профилактика и лечение инфекционных осложнений [12], модернизируется инфекционный мониторинг, ведется работа над своевременным внедрением в практику новых эффективных препаратов, участием в клинических испытаниях, совершенствуется алгоритм проведения преэмптивной терапии при ТГСК. Изучение иммунореконституции после ТГСК предусматривает разработку адаптивных схем инфекционной профилактики (график вакцинации и длительность приема антимикробных препаратов, трансфузии донорских лимфоцитов (DLI) с целью ускорения иммунореконституции, трансфузии CD34+селектированных клеток пациентам с гипофункцией трансплантата). Иммунные осложнения ТГСК (РТПХ, реакция отторжения трансплантата, иммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения, синдром Фишера–Эванса и др.) предусматривают оптимизацию и внедрение новых технологий для их профилактики и лечения. Разрабатывается и оценивается эффективность методов иммуномодуляции и клеточной терапии. Широко применяется клеточная терапия (DLI, мезенхимальные стволовые клетки, Т-регуляторные клетки). Происходит расширение иммуносупрессивного арсенала. Например, в нашем центре используются препараты Програф, Рапамун у детей после ТГСК с качественной оценкой эффективности и токсичности. Идет развитие узконаправленной таргетной терапии (моноклональные антитела анти-CD52, антиCD3, анти-CD20, анти-TNF). Изучается предикторная роль цитокинового профиля в развитии иммунных осложнений у больных до и после ТГСК. Внедрена методика экстракорпорального фотофереза (ЕСР) для лечения больных с хронической РТПХ. С целью минимизации риска токсических осложнений нами разработаны режимы кондиционирования со сниженной токсичностью для пациен-

тов с врожденными и ПАА, ОМЛ, применяются треосульфансодержащие режимы. Ведется работа над повсеместным внедрением качественного диспансерного наблюдения, профилактики и лечения поздних осложнений у больных после ТГСК. Мониторятся и корректируются эндокринные нарушения у пациентов после ТГСК, оценивается поствакцинальный иммунитет.

В целом, оценивая ОВ пациентов отделения

трансплантации КМ ФНКЦ ДГОИ на базе РДКБ за прошедшие 20 лет, можно говорить о том, что 60% пациентов живы на настоящее время. Следует отметить, что полученные результаты лечения в нашем центре сопоставимы с аналогичными показателями ведущих зарубежных клиник, что свидетельствует о росте уровня оказания этого вида высокотехнологичной медицинской помощи в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: МИА, 2003: 910 с.

2. Балашов Д.Н., Скоробогатова Е.В., Скворцова Ю.В. и др. Клинические аспекты трансплантации клеток пуповинной крови. Обзор литературы и результаты собственного исследования. Детская онкология. 2008; 1: 3–13.

3. Скоробогатова Е.В. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: оптимизация методов и фармакоэкономический анализ: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2002.

4. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Дышлева З.М. и др. Результаты трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток у детей. Опыт Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии на базе Российской детской клинической больницы. Вopr. гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2007; 6 (4): 29–35.

5. Скоробогатова Е.В., Балашов Д.Н., Дышлева З.М. и др. Эффективность трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (анализ 15-летней работы отделения трансплантации костного мозга РДКБ). Детская больница. 2008; 1: 3–13.

6. Дышлева З.М., Шнейдер М.М., Шелихова Л.Н. и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей с острым миелоидным лейкозом. Онкогематология. 2007; 3: 46–56.

7. Dyshevaya ZM, Skorobogatova EV, Maschan MA, et al. Results of hematopoietic cell transplantation in first complete remission in children with acute myeloid leukemia from an intermediate risk group. Ter. Arkh. 2010; 82 (7): 34–40.

8. Balashov DN, Trakhtman PE, Skorobogatova EV, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patient with severe combined immunodeficiency (SCID): experiences, possibility, and prospects Cellular Therapy and Transplantation. 2009; 2 (5): 48.

9. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. М.: Медпрактика-М, 2009: 448 с.

10. Балашов Д.Н. Факторы риска и контроль вирусных инфекций после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2011.

11. Трахтман П.Е. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении врожденных и приобретенных наследственных заболеваний у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2011.

12. Балашов Д.Н., Шелихова Л.Н., Демушкина А.А. и др. Проблема Эпштейн–Барр вирусной инфекции у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология. 2010; 1: 59–64.