

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

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

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

М.А. Масчан¹, Е.В. Скоробогатова², Л.Н. Шелихова¹, Д.Н. Балашов¹, О.Л. Благонравова², И.С. Долгополов³, Н.Н. Субботина³, Л.В. Вахонина⁴, Л.Г. Фечина⁴, Г.Л. Менткевич³, О.В. Паина⁵, А.Г. Геворгян⁵, Т.А. Быкова⁵, Ю.В. Диникина^{6,7}, А.Ю. Субора⁸, Г.О. Бронин⁹, А.Л. Алянский⁵, Г.А. Новичкова¹, А.А. Масчан¹, Л.С. Зубаровская⁵

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

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

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

⁴ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

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

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

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

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

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

Контактная информация:

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

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

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

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

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

M.A. Maschan¹, E.V. Skorobogatova², L.N. Shelikhova¹, D.N. Balashov¹, O.L. Blagonravova², I.S. Dolgoplov³, N.N. Subbotina³, L.V. Vakhonina⁴, L.G. Fechina⁴, G.L. Mentkevich³, O.V. Paina⁵, A.G. Gevorgyan⁵, T.A. Bykova⁵, Yu.V. Dinikina^{6,7}, A.Yu. Subora⁸, G.O. Bronin⁹, A.L. Alyansky⁵, G.A. Novichkova¹, A.A. Maschan¹, L.S. Zubarovskaya⁵

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

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

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

⁴Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

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

⁶Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg

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

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

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

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

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

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

Correspondence:

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

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

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

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

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

Таблица
Показания для ТГСК у детей (< 18 лет)

Table
Indications for HSCT in children (< 18 years)

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

Саркома Юинга Ewing's sarcoma	Высокий риск или рецидив High risk or relapse	D (II)	D (II)	D (III)	S (II)
Мякотканые саркомы Soft-tissue sarcomas	Высокий риск или рецидив High risk or relapse	D (II)	D (II)	D (III)	CO (II)
Нейробластома Neuroblastoma	Высокий риск High risk	CO (II)	CO (II)	D (III)	S (II)
	> ПР1 > CR1	CO (II)	D (III)	D (III)	CO (II)
Остеогенная саркома Osteogenic sarcoma	Высокий риск High risk	GNR (III)	GNR (III)	GNR (III)	CO (II)
Опухоль Вильмса Wilms' tumor	> ПР1 > CR1	GNR (III)	GNR (III)	GNR (III)	CO (II)
Опухоли ЦНС CNS tumors		GNR (III)	GNR (III)	GNR (III)	CO (II)

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

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

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

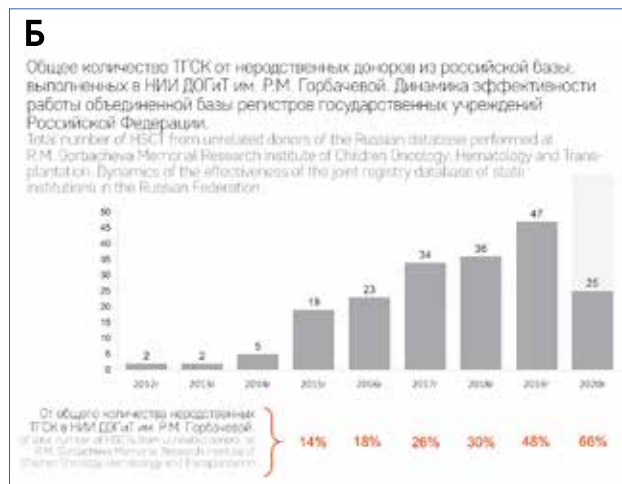
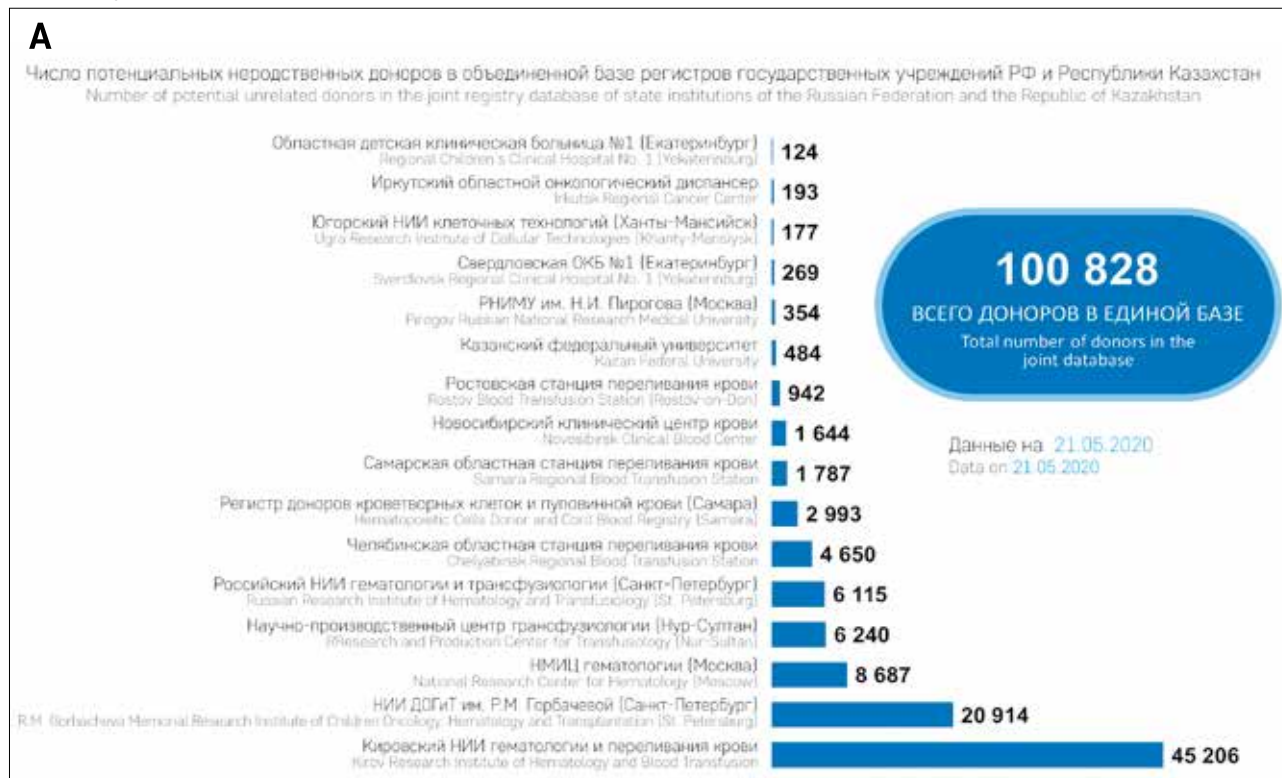
Всего за период с 2015 по 2018 г. в 8 центрах выполнено 2132 процедуры ТГСК. Отмечается постепенный рост количества выполняемых трансплантаций как за счет появления новых педиатрических

Рисунок 1

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

Figure 1

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

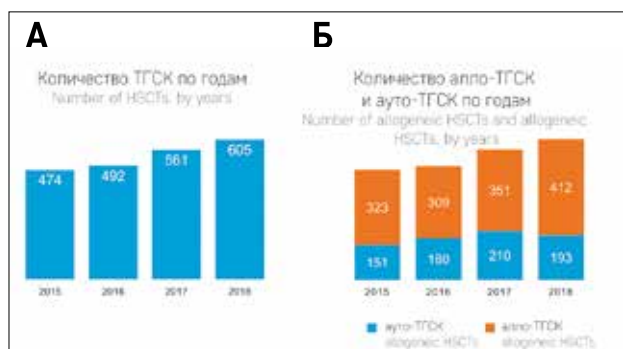


программ ТГСК, так и за счет наращивания трансплантационной активности в крупных федеральных центрах (рисунки 2А). Суммарный прирост количества ТГСК с 2015 по 2018 г. составил 28%, 28% для аутологичных и 28% для аллогенных трансплантаций. В 2018 г. было выполнено 605 процедур ТГСК, 32% составили аутологичные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

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

Рисунок 2
 А – количество ТГСК по годам; Б – количество аллогенных и аутологичных ТГСК по годам

Figure 2
 А – number of HSCTs, by years; Б – number of allogeneic HSCTs and autologous HSCTs, by years



При оценке выбора донора очевидно, что в России мировая тенденция к использованию гаплоидентичных родственных доноров ярко проявилась в последние годы. Так, доля гаплоидентичных доноров сохраняется в интервале 46–55% всех аллогенных ТГСК (рисунки 6А). Количество ТГСК от неродственных доноров оставалось стабильным – на уровне 115–119 трансплантаций в год. Основным источником неродственных доноров в педиатрической практике в РФ остаются международные регистры, однако постепенно возрастает роль российских регистров, чей вклад составил 19% от всех неродственных ТГСК в 2018 г. (рисунки 6Б). В отношении источников стволовых клеток доминируют мобилизованные периферические стволовые клетки крови, составляющие 70% заготовок ГСК. Пуповинная кровь в

Рисунок 3
 А – распределение ТГСК по центрам трансплантации; Б – количество ТГСК, проведенных пациентам со злокачественными и незлокачественными заболеваниями

Figure 3
 А – distribution of HSCTs by transplant centers; Б – number of HSCTs performed in patients with malignant and non-malignant diseases

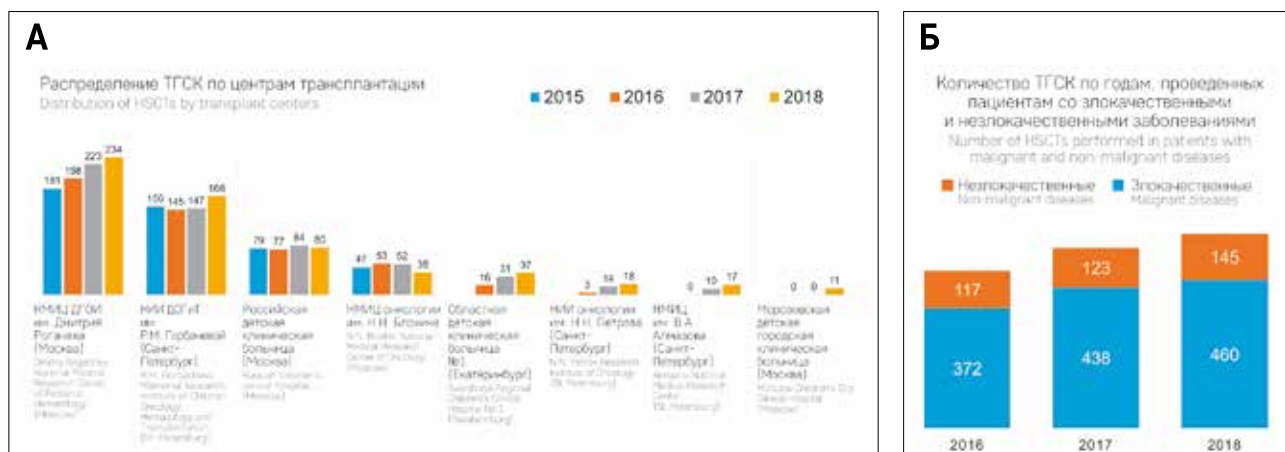


Рисунок 4
 Количество выполненных ТГСК по годам в зависимости от заболевания
 Сплошные опухоли: медуллобластома, герминогенно-клеточные опухоли, саркома Юинга, мягкотканые саркомы и др.; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ЮММЛ – ювенильный миеломоноцитарный лейкоз; ВАА – врожденная (конституциональная) апластическая анемия.

Figure 4
 Number of HSCTs performed, by years, depending on the disease
 Solid tumors: medulloblastoma, germ cell tumors, Ewing's sarcoma, soft-tissue sarcomas, etc.; AML – acute myeloid leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia; JMML – juvenile myelomonocytic leukemia; CAA – congenital (constitutional) aplastic anemia

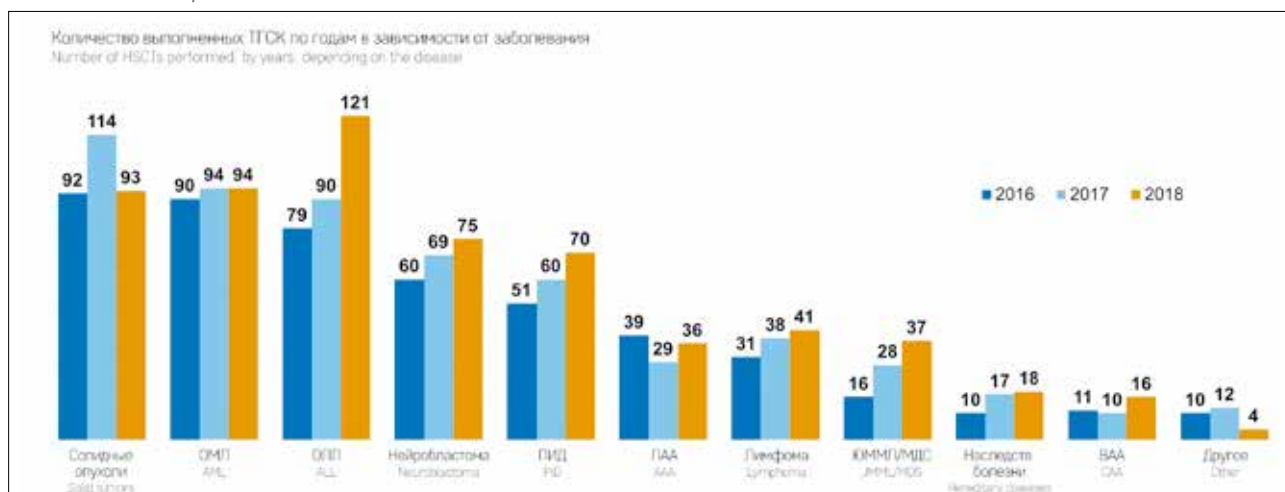


Рисунок 5

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

Figure 5

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

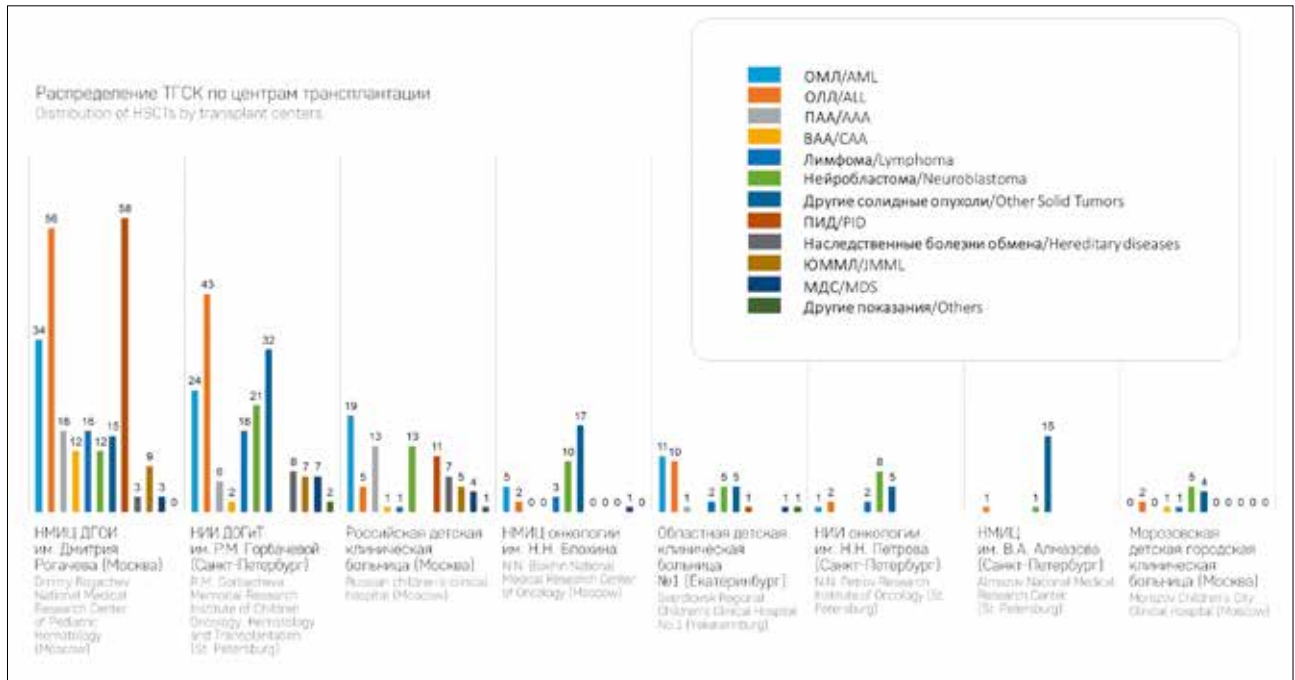


Рисунок 6

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

Figure 6

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



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

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ВЫВОДЫ

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

Рисунок 7

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

Figure 7

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



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

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

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

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

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

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

Литература

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