

© 2022 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 08.04.2022
Принята к печати 05.05.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-22-31

Анализ результатов 10-летнего опыта проведения аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток в Российской детской клинической больнице

Н.В. Сидорова¹, С.А. Румянцев¹, Е.Б. Мачнева², Е.А. Пристанскова², Н.И. Пономарева², О.В. Малкова², А.Е. Буря², Ю.А. Николаева², О.Л. Благоданова², А.В. Ольхова², А.В. Мезенцева², Е.В. Скоробогатова²

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²Обособленное структурное подразделение Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Сидорова Наталья Валерьевна, ассистент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова 1
E-mail: valerevna25@mail.ru

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является общепринятым методом лечения большого числа заболеваний у детей. Планирование терапии основано на тщательном подборе пациентов и доноров с учетом факторов, способствующих успешному результату. Цель исследования – провести анализ результатов 10-летнего опыта проведения алло-ТГСК в отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Проведен ретроспективный анализ 506 первых алло-ТГСК в период с января 2010 г. по декабрь 2020 г. Исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. В анализ были включены 243 пациента до декабря 2015 г. и 263 – с января 2016 г. Распределение по полу было следующим: мальчики составили 60,1% ($n = 304$), девочки – 39,9% ($n = 202$). Медиана возраста 7,13 года. Выделено 2 нозологические группы: с незлокачественными новообразованиями было 236 пациентов, со злокачественными новообразованиями – 270 детей. В первой полной ремиссии (CR1) находились 89 пациентов, во второй полной ремиссии (CR2) – 92, в третьей полной ремиссии (CR3) и последующих – 20; 63 ребенка получили лечение вне ремиссии, 6 детей со злокачественным новообразованием терапию не получали. Проведено: 220 алло-ТГСК от полностью совместимого родственного донора (MFD), 172 – от совместимого неродственного донора (MUD), 33 – от не полностью совместимого неродственного донора (MMUD) и 81 – от гаплоидентичного родственного донора (MMFD). У 288 пациентов источником был костный мозг, у 208 – периферические стволовые клетки крови, у 10 – стволовые клетки пуповинной крови. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) всей когорты составила 71,34%. Пятилетняя ОВ с алло-ТГСК в период 2016–2020 гг. была выше ($p = 0,0014$). После 2015 г. статистически значимо реже регистрировались первичное неприживление, острая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) III–IV степени, рецидивы. Различий в частоте острой РТПХ III–IV степени ($p = 0,494$), уровне ОВ ($p = 0,138$) при HLA-совместимых трансплантациях (MFD, MUD) при сравнении источника гемопоэтических стволовых клеток не обнаружили. Хроническая РТПХ статистически значимо зависела от степени острой РТПХ, а также типа донора, любого, отличного от MFD. Уровень 3-летней ОВ при CR1 – 84,4%, при CR2 – 60,5%, при CR3 и последующей – 56,8%, у пациентов вне ремиссии данный показатель составлял 46% ($p = 0,0034$). Частота рецидивов в любой ремиссии была ниже, чем у пациентов вне ремиссии ($p = 0,015$). Трансплантат-ассоциированная смертность в первые 100 дней после алло-ТГСК составила 6,92% ($n = 35$). Было показано снижение частоты первичного неприживления, тяжелых форм РТПХ, повышение уровня ОВ, безрецидивной выживаемости у пациентов, которым ТГСК проведена после 2015 г. Частота регистрации острой РТПХ III–IV степени имеет сильную корреляцию с HLA-совместимостью. Хроническая РТПХ реже всего регистрировалась при проведении алло-ТГСК от MFD. Риск развития хронической РТПХ увеличивается по мере усиления тяжести острой РТПХ. HLA-несоответствие между донором и реципиентом ассоциировалось со снижением уровня ОВ. С каждой последующей ремиссией регистрируется снижение ОВ, риск рецидивов выше у пациентов, трансплантированных вне ремиссии. Выводы настоящего исследования могут быть использованы в клинической практике для планирования терапии, подбора оптимального донора, стратегии профилактики и лечения осложнений.

Ключевые слова: неродственный донор, онкогематологические заболевания, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, первичные иммунодефициты, реакция «трансплантат против хозяина»

Сидорова Н.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 22–31. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-22-31

The results of ten years' experience in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 08.04.2022

Accepted 05.05.2022

N.V. Sidorova¹, S.A. Romyantsev¹, E.B. Machneva², E.A. Pristanskova², N.I. Ponomaryova², O.V. Malkova², A.E. Burya², Yu.A. Nikolayeva², O.L. Blagonravova², A.V. Olkhova², A.V. Mezentsseva², E.V. Skorobogatova²

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a common treatment for a large number of pediatric diseases. Treatment planning is based on a careful selection of patients and donors, taking into account factors contributing to a successful outcome. The aim of our study was to analyze the results of 10 years' experience in allo-HSCT gained at the Department of Bone Marrow Transplantation of the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. We retrospectively analyzed 506 patients who had undergone their first allo-HSCTs between January 2010 and December 2020. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. We included 243 patients who had received allo-HSCT before December 2015 and 263 patients who had received allo-HSCT after January 2016. The gender distribution was 60.1% male ($n = 304$) and 39.9% female ($n = 202$). The median age was 7.13 years. Allo-HSCT recipients were divided into two groups: 236 children with non-malignant disease, 270 children with malignant disease. In the malignant group, 89 patients were in first complete remission (CR1), 92 were in second complete remission (CR2), and 20 were in third complete remission (CR3) and beyond; 63 patients had active disease (AD); 6 patients received no prior treatment. Two hundred and twenty patients underwent allo-HSCT from a fully matched family donor (MFD), 172 from a matched unrelated donor (MUD), 33 from a mismatched unrelated donor (MMUD) and 81 from a haploidentical (mismatched) family donor (MMFD). Two hundred and eighty-eight patients received bone marrow as a stem cell source, 208 received peripheral blood stem cells; 10 transplants were performed using umbilical cord blood stem cells. The 5-year overall survival (OS) in the entire cohort was 71.34%. The 5-year OS in the patients who had undergone allo-HSCT between 2016 and 2020 was higher ($p = 0.0014$). After 2015, the rates of primary graft failure, the incidence of grade III–IV acute "graft-versus-host" disease (GVHD), and recurrence rates were significantly lower. No difference in the incidence of grade III–IV acute GVHD ($p = 0.494$) and OS rates ($p = 0.138$) was seen between different sources of hematopoietic stem cells in the patients who received an HLA-compatible transplant (MFD, MUD). Chronic GVHD was significantly dependent on the severity of acute GVHD and donor type. The 3-year OS rate for the patients in CR1, CR2, \geq CR3, and AD was 84.4%, 60.5%, 56.8%, and 46% ($p = 0.0034$), respectively. The relapse rate of the patients in any remission was lower than of those in active disease ($p = 0.015$). The transplantation-related mortality in the first 100 days after allo-HSCT was 6.92% ($n = 35$). The patients who had undergone allo-HSCT after 2015 had lower rates of primary graft failure, a decreased incidence of severe GVHD, improved OS and relapse-free survival rates. The frequency of grade III–IV acute GVHD strongly correlated with HLA compatibility. Chronic GVHD was less frequent in MFD recipients. The risk of chronic GVHD increased with the severity of acute GVHD. The HLA mismatch between a donor and a recipient was associated with a decrease in OS. With each subsequent remission, the OS rate decreased. The risk of recurrence was higher in the patients transplanted in active disease. The results of this study can be used in clinical practice to plan therapy, choose an optimal donor, and develop strategies for the prevention and treatment of complications.

Key words: *unrelated donor, oncohematological diseases, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, primary immunodeficiencies, "graft-versus-host" disease*

Sidorova N.V. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (2): 22–31.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-22-31

В настоящее время аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является общепринятым методом лечения большого числа заболеваний у детей: от рефрактерных и рецидивных форм лейкозов до злокачественной патологии кроветворной и иммунной систем, а также нейрометаболических заболеваний [1, 2]. С развитием технологий трансплантации и методов сопроводительной терапии трансплантация кроветворных клеток стала безопаснее, а выживаемость пациентов со временем продолжает улучшаться. Показания к данной процедуре расширяются по мере того, как исследования уточняют ее роль в установленных протоколах лечения [3, 4].

Пересаженные стволовые клетки могут поступать как от родственного, так и от неродственного донора, причем предпочтительным вариантом является трансплантация от полностью совместимого родственного донора (MFD). Донорами часто бывают брат, сестра или другой родственник [5, 6]. Однако, учитывая тот факт, что вероятность найти MFD составляет лишь 25% [7], непрерывно идет изучение опыта по использованию альтернативных доноров: совместимых неродственных доноров (MUD), не полностью совместимых неродственных доноров (MMUD), гапло-

идентичных родственных доноров (MMFD), а также трансплантации неродственной пуповинной крови [8–10].

Помимо HLA-соответствия в паре донор–реципиент при алло-ТГСК проводится учет других характеристик как донора, так и реципиента для осуществления подбора оптимального трансплантата [11]. Учитываются такие критерии, как серостатус цитомегаловируса, пол, масса тела, возраст донора, возможности по донации костного мозга либо периферических гемопоэтических стволовых клеток, количество беременностей в анамнезе у женщин и различия по системе ABO в паре донор–реципиент [12, 13].

Несмотря на внедрение в лечение методов иммунотерапии, генной терапии, CAR-T-технологий и др., ожидается, что алло-ТГСК еще долгое время будет единственным вариантом радикальной терапии большого спектра нозологий, встречающихся в педиатрической практике [2, 14, 15]. Тщательный подбор оптимальных доноров, выбор времени для трансплантации на ранней стадии заболевания, а не как «последнее средство», и выбор наиболее подходящей схемы кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) для каждого отдельного пациента являются основ-

Correspondence:

Natalya V. Sidorova,
Assistant Lecturer at the Department of
Oncology, Hematology and Radiotherapy
at the N.I. Pirogov Russian National
Research Medical University of Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Ostrovityanova St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: valerevna25@mail.ru

ными факторами, способствующими успешному результату.

Целью данной работы является анализ результатов 10-летнего опыта проведения алло-ТГСК в отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 506 пациентов, которым была выполнена первая алло-ТГСК в период с января 2010 г. по декабрь 2020 г. на базе отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Исследование поддержано независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Пациенты мужского пола составили 60,1% ($n = 304$), женского пола – 39,9% ($n = 202$). Возраст на момент алло-ТГСК составлял от 1,4 месяца до 17,8 года (медиана 7,13 года). Были проанализированы данные пациентов со следующими заболеваниями: острый лимфобластный лейкоз и лимфопротеративные заболевания (ЛПЗ) ($n = 96$), острый миелобластный лейкоз и миелопротеративные заболевания (МПЗ) ($n = 174$), врожденные и приобретенные депрессии кроветворения ($n = 109$), первичные иммунодефициты ($n = 71$), врожденные нейродегенеративные синдромы ($n = 30$), другие редкие заболевания ($n = 26$). Всего пациентов с незлокачественными новообразованиями (неЗНО) было 236, со злокачественными новообразованиями (ЗНО) крови – 270. Из них на момент алло-ТГСК первую полную ремиссию (CR1) имели 89 пациентов, вторую полную ремиссию (CR2) – 92, третью полную ремиссию (CR3) и более – 20, 63 пациента получили лечение вне ремиссии (AD), 6 пациентов до алло-ТГСК терапию по онкологическому заболеванию не получали в силу отсутствия показаний. Для оценки влияния периода проведения алло-ТГСК нами было выделено 2 группы: 243 пациента, которым проведено лечение в период с января 2010 г. по декабрь 2015 г., и 263 пациента, которые получили терапию с января 2016 г. по декабрь 2020 г. Режимы кондиционирования и профилактики РТПХ соответствовали протоколу, который применялся в отделении на момент проведения лечения пациента. Всего было выполнено 220 алло-ТГСК от MFD, 172 от MUD, 33 от MMUD и 81 от MMFD. У 288 пациентов источником гемопоэтических стволовых клеток был костный мозг, у 208 – периферические стволовые

клетки крови, у 10 – стволовые клетки пуповинной крови. Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в *таблице 1*. Для оценки стадии и степени острой формы РТПХ (oРТПХ) применялись критерии Glucksberg grading systems [16, 17], для регистрации хронической РТПХ (хРТПХ) использовались данные, рекомендованные группой EBMT (M.H. Jagasia и соавт., 2015) [17, 18]. За день восстановления гранулоцитопоза принимался первый из трех последовательных дней с абсолютным числом нейтрофилов в гемограмме более $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Общая выживаемость (ОВ) определяется как время от алло-ТГСК до даты смерти от любой причины. Безрецидивная выживаемость (БРВ) – время от даты алло-ТГСК до даты рецидива или прогрессирования у коргорты пациентов с основным ЗНО. Отторжение/

Таблица 1

Характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 1

Characteristics of the study subjects

Характеристика Parameter	Значение Value
Пол, n : Gender, n : мужской male женский female	304 202
Возраст Age	7,13 года (1,4 месяца – 17,8 года) 7.13 years (1.4 months – 17.8 years)
Диагноз: Diagnosis:	
ЛПЗ lymphoproliferative disorder	96
МПЗ myeloproliferative disorder	174
врожденные и приобретенные депрессии кроветворения (апластическая анемия) congenital or acquired bone marrow depression (aplastic anemia)	109
первичные иммунодефициты primary immunodeficiencies	71
врожденные нейродегенеративные синдромы (мукополисахаридоз) inherited neurodegenerative syndromes (mucopolysaccharidosis)	30
другие редкие заболевания other rare diseases	26
Период терапии, годы: Time frame of treatment, years:	
2010–2015	243
2016–2020	263
Статус ремиссии при ЗНО: Remission status in patients with malignant disease:	
CR1	89
CR2	92
≥ CR3	20
AD	63
Донор: Donor:	
MFD	220
MUD	172
MMUD	33
MMFD	81
Источник гемопоэтических стволовых клеток: Source of hematopoietic stem cells:	
костный мозг bone marrow	288
периферические стволовые клетки крови peripheral blood stem cells	208
стволовые клетки пуповинной крови umbilical cord blood stem cells	10

неприживление трансплантата регистрируется в группе пациентов, проживших более 28 дней после алло-ТГСК при абсолютном количестве нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (не связанное с рецидивом, инфекцией, токсичностью терапии) либо при полном иммунном замещении донорского гемопоэза клетками реципиента.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась в программе Jamovi version 1.6.23. При оценке групп пациентов по категориальным признакам использовали критерий χ^2 или критерий Фишера. Оценка корреляции вышеуказанных количественных показателей проводилась с использованием критерия Спирмена. Оценка ОВ и БРВ осуществлялась с помощью метода Каплана–Майера. Многофакторный анализ выживаемости выполнялся с применением модели регрессии Кокса. Достоверность различия выживаемости оценивалась с использованием лог-ранк-теста. Критерием статистической значимости считался уровень p менее 0,05. Окончанием наблюдения был день смерти пациента от любой причины либо день последнего контакта, когда пациент был жив.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Восстановление гемопоэза

Лейкоцитарное приживление зафиксировано у 486 пациентов в среднем на +18,4-й день (разброс от 7 до 51 дня). Частота первичного неприживления трансплантата составила 3,95% ($n = 10$), при этом не было определено влияние таких факторов, как пол, диагноз или тип донора и источника гемопоэтических стволовых клеток крови. Статистически значимым лишь было определено влияние времени проведения алло-ТГСК, первичное неприживление у пациентов в период с 2016 по 2020 г. регистрировалось реже (отношение шансов (ОШ) 0,382; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,144–0,91; $p = 0,045$) (таблица 2).

Острая реакция «трансплантат против хозяина»

Клиническая оценка регистрации оРТПХ проводилась при наблюдении за пациентом более 100 дней после алло-ТГСК. Доступными для оценки частоты развития оРТПХ были данные 488 пациентов. Всего у 322 (65,98%) детей были клинические проявления оРТПХ I–IV степени, из них III–IV степени – у 64 (13,11%) пациентов. Не имели признаков оРТПХ 166 (34,02%) детей. Результаты показали уменьшение частоты оРТПХ III–IV степени после 2015 г. При анализе влияния источника гемопоэтических стволовых клеток определено увеличение частоты регистрации оРТПХ III–IV степени у пациентов, у которых использовали костный мозг, этот анализ был проведен без учета HLA-соответствия в паре

донор–реципиент. Различий в частоте осложнения при HLA-совместимых трансплантациях (MFD, MUD) в зависимости от источника гемопоэтических стволовых клеток мы не обнаружили (ОШ 0,789; 95% ДИ 0,400–1,56; $p = 0,494$). Влияние пола, онкологического диагноза пациента на частоту оРТПХ III–IV степени статистически значимого влияния не оказало. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 3. Тип донора показал статистически значимое негативное влияние MMUD и MMFD на частоту осложнения (рисунок 1).

Хроническая реакция «трансплантат против хозяина»

Доступными для анализа частоты развития хРТПХ были данные 459 пациентов. Из-под наблюдения после 100-го дня после алло-ТГСК по различным причинам выбыли 47 человек. Всего осложнение было зарегистрировано в 112 (24,4%)

Таблица 2
Влияние факторов на частоту первичного неприживления трансплантата

Table 2
The impact of various factors on the rate of primary graft failure

Фактор Factor	Первичное неприживление Primary graft failure		
	ОШ Odds ratio (OR)	95% ДИ 95% confidence interval (CI)	p
Пол (мужской/женский) Gender (male/female)	0,804	0,315–2,05	0,647
Диагноз (ЗНО/неЗНО) Diagnosis (malignant/non-malignant disease)	0,477	0,180–1,26	0,128
Период алло-ТГСК (2010–2015 гг./2016–2020 гг.) Time frame of allo-HSCT (2010–2015/2016–2020)	0,382	0,144–0,91	0,045
Источник гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг/периферические стволовые клетки крови) Source of hematopoietic stem cells (bone marrow/peripheral blood stem cells)	0,683	0,252–1,85	0,451

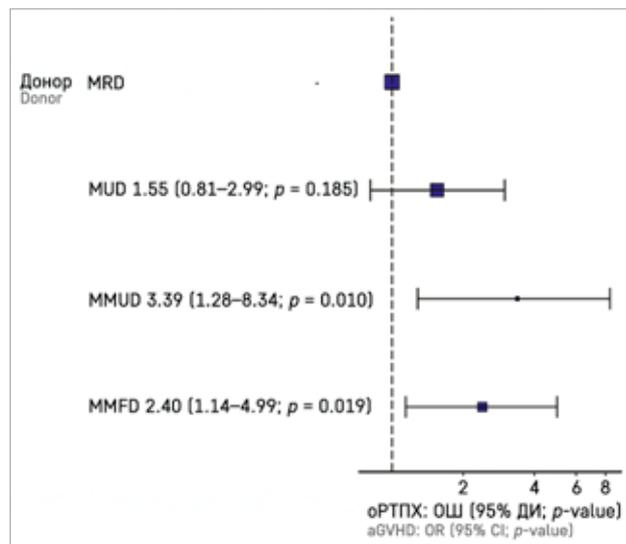
Таблица 3
Влияние факторов на частоту оРТПХ III–IV степени

Table 3
The impact of various factors on the incidence of grade III–IV acute “graft-versus-host” disease (aGVHD)

Фактор Factor	оРТПХ III–IV степени grade III–IV aGVHD		
	ОШ OR	95% ДИ 95% CI	p
Пол (мужской/женский) Gender (male/female)	1,11	0,654–1,89	0,692
Диагноз (ЗНО/неЗНО) Diagnosis (malignant/non-malignant disease)	0,756	0,444–1,29	0,302
Период алло-ТГСК (2010–2015 гг./2016–2020 гг.) Time frame of allo-HSCT (2010–2015/2016–2020)	0,510	0,297–0,874	0,013
Источник гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг/периферические стволовые клетки крови) Source of hematopoietic stem cells (bone marrow/peripheral blood stem cells)	0,564	0,389–0,817	0,002

Рисунок 1
Влияние типа донора на риск развития оРТПХ III–IV степени

Figure 1
The impact of donor type on the risk of grade III–IV aGVHD



случаях. При анализе влияния таких факторов, как пол, диагноз, время проведения алло-ТГСК, а также источник гемопоэтических стволовых клеток было показано статистически значимое негативное влияние на развитие осложнения применения костного мозга при трансплантации ($p = 0,008$). Этот анализ был проведен без учета HLA-соответствия в паре донор–реципиент. Различий в частоте осложнения при HLA-совместимых трансплантациях (MFD, MUD) в зависимости от источника гемопоэтических стволовых клеток мы не обнаружили (ОШ 0,667; 95% ДИ 0,395–1,13; $p = 0,130$). Влияние остальных исследуемых факторов на частоту хрРТПХ не было определено (таблица 4). При этом было показано статистически значимое негативное влияние степени оРТПХ, предшествующей развитию осложнения, а также типа донора, любого, отличного от MFD (рисунки 2, 3).

Общая выживаемость

Пятилетняя ОВ всей когорты пациентов составила 71,34% (рисунки 4). Уровень 5-летней ОВ пациентов, которым алло-ТГСК была проведена в периоды 2010–2015 гг. и 2016–2020 гг., показал 68,3% и 80,4% соответственно ($p = 0,0014$), эти данные отражены на рисунке 5.

Анализ данных в зависимости от диагноза показал значительно более высокую ОВ у пациентов с неЗНО. Так, 5-летняя ОВ пациентов без ЗНО составила 86,6%, с ЗНО – 62,5% ($p < 0,0001$). При этом внутригрупповой анализ 5-летней ОВ среди всех неЗНО, а также анализ разницы внутри группы с ЗНО между пациентами с МПЗ и ЛПЗ не показал статистически значимого различия: $p = 0,53$ и $p = 0,1$ соответственно (рисунки 6, 7). Нами было установлено, что у паци-

Таблица 4
Влияние факторов на частоту хрРТПХ

Table 4
The impact of various factors on the incidence of chronic “graft-versus-host” disease (cGVHD)

Фактор / Factor	хрРТПХ / cGVHD		
	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CI	P
Пол (мужской/женский) / Gender (male/female)	1,3	0,844–2,01	0,232
Диагноз (ЗНО/неЗНО) / Diagnosis (malignant/non-malignant disease)	1,05	0,681–1,61	0,839
Период алло-ТГСК (2010–2015 гг./2016–2020 гг.) / Time frame of allo-HSCT (2010–2015/2016–2020)	0,948	0,617–1,46	0,809
Источник гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг/периферические стволовые клетки крови) / Source of hematopoietic stem cells (bone marrow/peripheral blood stem cells)	0,536	0,337–0,854	0,008

Рисунок 2
Влияние типа донора на риск развития хрРТПХ

Figure 2
The impact of donor type on the risk of cGVHD

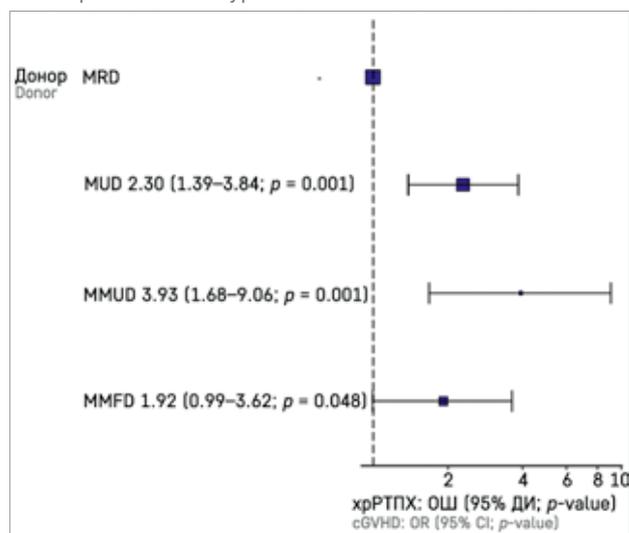
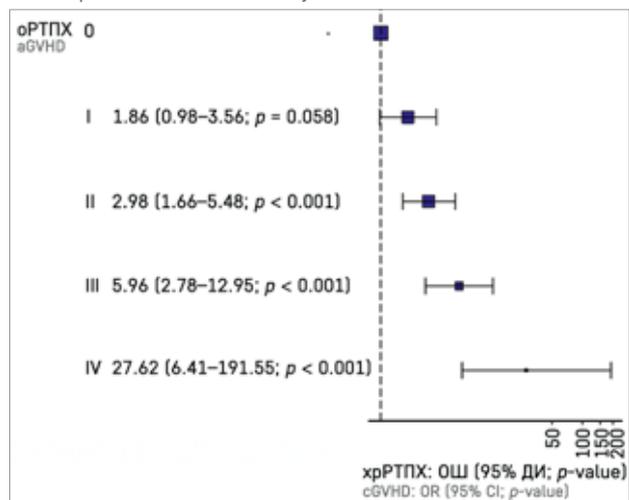


Рисунок 3
Влияние степени тяжести оРТПХ на риск развития хрРТПХ

Figure 3
The impact of aGVHD severity on the risk of cGVHD



ентов с ЗНО кроветворной системы уровень 3-летней ОВ снижался с каждой последующей ремиссией: при CR1 она составила 84,4% (95% ДИ 77,0–92,6), при CR2 – 60,5% (95% ДИ 50,7–72,3), при CR3 и последующей – 56,8% (95% ДИ 34,2–94,5), у пациентов при проведении трансплантации в AD данный показатель составил 46% (95% ДИ 34,7–61,1); $p = 0,0034$.

Негативное влияние на уровень ОВ зафиксировано при проведении трансплантации от любого несовместимого донора (MMUD, MMFD), при этом результаты ОВ при алло-ТГСК от MFD и MUD не отличаются (HR 1,4; 95% ДИ 0,9–2,1; $p = 0,138$) (рисунок 8).

Такие факторы, как пол и источник гемопоэтических стволовых клеток не оказывали влияние на уровень ОВ в нашем анализе: $p = 0,052$ и $p = 0,912$ соответственно. Данные представлены в таблице 5.

Безрецидивная выживаемость

Уровень БРВ у пациентов в нашем анализе не отличался в группах с МПЗ и ЛПЗ: 3-летняя БРВ составила 63,5% (95% ДИ 56,5–71,5) и 56,3% (95%

Рисунок 4
ОВ пациентов всех групп

Figure 4
Overall survival (OS) of the patients in all groups

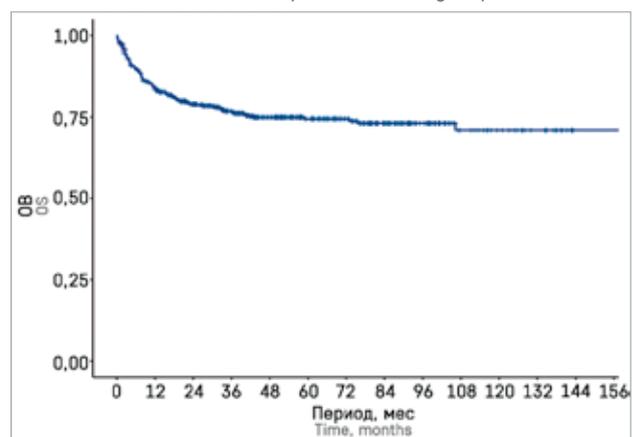
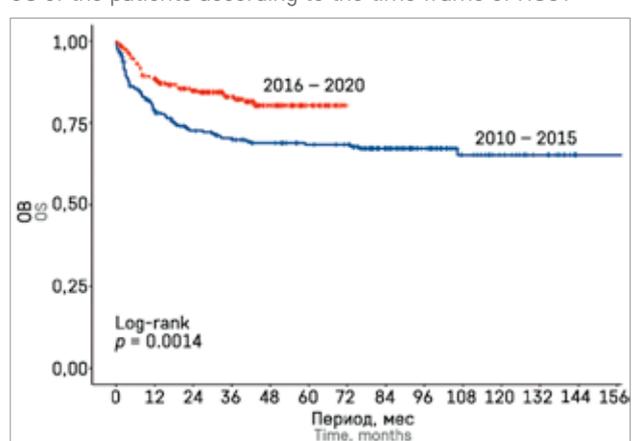


Рисунок 5
ОВ пациентов в зависимости от периода проведения ТГСК

Figure 5
OS of the patients according to the time frame of HSCT



ДИ 46,44–68,5) соответственно ($p = 0,18$) (рисунок 9). Оценку факторов, влияющих на уровень БРВ, проводили без учета диагностической группы. Статистически значимым оказалось только влияние времени

Рисунок 6
ОВ пациентов с неЗНО

Figure 6
OS of the patients with non-malignant disease

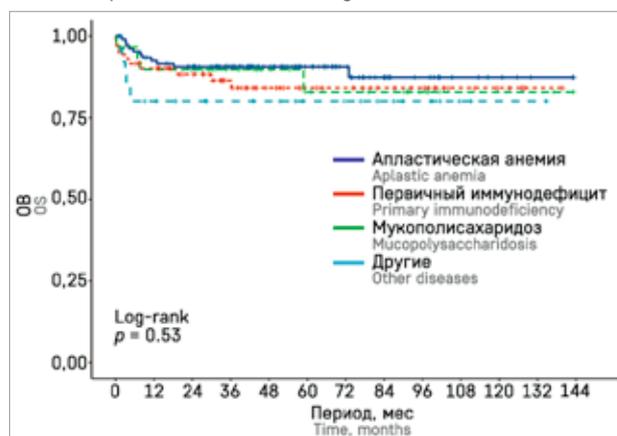


Рисунок 7
ОВ пациентов с ЗНО

Figure 7
OS of the patients with malignant disease

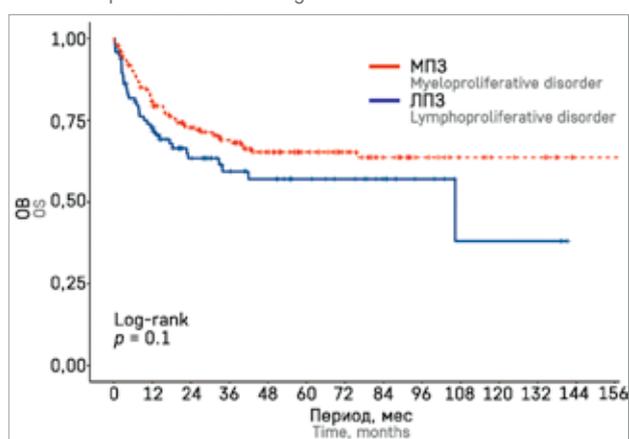
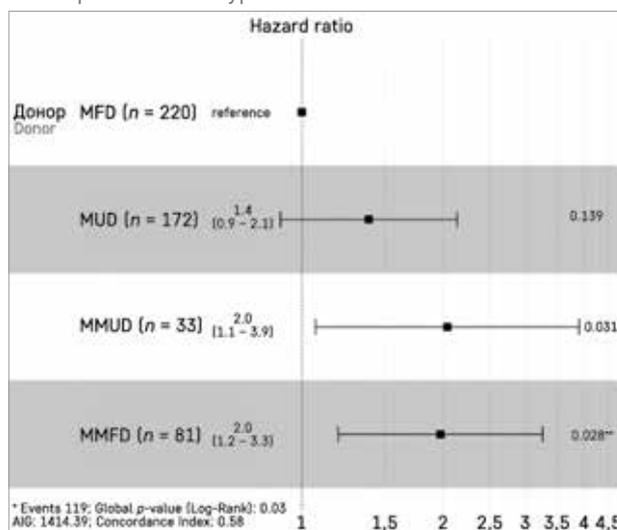


Рисунок 8
Влияние типа донора на ОВ

Figure 8
The impact of donor type on OS



проведения трансплантации ($p = 0,014$). При этом уровень БРВ не зависел от пола пациента и источника гемопоэтических стволовых клеток, а также от регистрации хрРТПХ. Данные представлены в *таблице 6*. Мы проанализировали результаты БРВ у пациентов в зависимости от типа донора, статистически значимых различий не обнаружено (*рисунок 10*).

Статус ремиссии до алло-ТГСК в нашем анализе показал статистически значимое влияние на частоту рецидивов ЗНО. Так, частота рецидивов у пациентов, которые получали терапию в любой ремиссии (CR1, CR2, CR3 и более), была ниже, чем у детей AD (ОШ 2,46; 95% ДИ 1,20–5,12; $p = 0,015$) (*рисунок 11*).

Причины летальных исходов

Данные о причинах летальных исходов (ЛИ) представлены в *таблице 7*. Всего было зарегистрировано 118 ЛИ, из них 88 у пациентов с ЗНО при медиане времени 13,33 (0,3–106,3) мес в сравнении с 30 ЛИ в группе с неЗНО при медиане времени 11,33 (0,1–58,87) мес. Трансплантат-ассоциированная смертность, зарегистрированная в первые

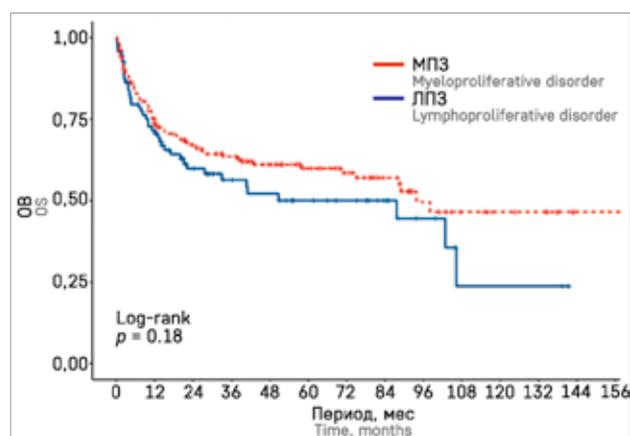
Таблица 5
Влияние факторов на ОВ

Table 5
The impact of various factors on OS

Фактор Factor	ОВ OS		
	ОШ OR	95% ДИ 95% CI	p
Пол (мужской/женский) Gender (male/female)	1,5	0,995 – 2,27	0,052
Диагноз (ЗНО/неЗНО) Diagnosis (malignant/non-malignant disease)	0,291	0,184–0,461	0,001
Период алло-ТГСК (2010–2015 гг./2016–2020 гг.) Time frame of allo-HSCT (2010–2015/2016–2020)	0,437	0,286–0,666	0,001
Источник гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг/периферические стволовые клетки крови) Source of hematopoietic stem cells (bone marrow/peripheral blood stem cells)	1,02	0,672–1,56	0,912

Рисунок 9
БРВ в группах пациентов с ЛПЗ и МПЗ

Figure 9
Relapse-free survival (RFS) in the patients with lymphoproliferative and myeloproliferative disorders



100 дней после алло-ТГСК, составила 6,92% ($n = 35$). Среди причин трансплантат-ассоциированной смертности: инфекционные осложнения – 62,86% ($n = 22$), прогрессия основного онкологического заболевания – 20% ($n = 7$), оРТПХ – 8,57% ($n = 3$), кровотечение – 2,85% ($n = 1$), другие причины, вызванные токсичностью терапии, – 5,71% ($n = 2$). Самыми частыми причинами ЛИ у пациентов за весь период наблюдения в группе ЗНО были рецидивы заболевания – 51,14% ($n = 45$) и инфекционные осложнения – 37,5% ($n = 33$). В группе пациентов с неЗНО доля смертей от инфекции составила 53,33% ($n = 16$), так же часто регистрировались ЛИ от РТПХ – 30% ($n = 9$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

За последние 10 лет во всем мире неуклонно идет улучшение результатов алло-ТГСК у пациентов всех категорий и нозологических групп, это было

Таблица 6
Влияние факторов на БРВ у пациентов с ЗНО

Table 6
The impact of various factors on RFS in patients with malignant disease

Фактор Factor	БРВ RFS		
	ОШ OR	95% ДИ 95% CI	p
Пол (мужской/женский) Gender (male/female)	1,57	0,954–2,57	0,075
хрРТПХ (нет/есть) cGVHD (no/yes)	0,68	0,39–1,16	0,158
Период алло-ТГСК (2010–2015 гг./2016–2020 гг.) Time frame of allo-HSCT (2010–2015/2016–2020)	0,542	0,331–0,886	0,014
Источник гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг/периферические стволовые клетки крови) Source of hematopoietic stem cells (bone marrow/peripheral blood stem cells)	1,15	0,7–1,89	0,582

Рисунок 10
Влияние типа донора на БРВ у пациентов с ЗНО

Figure 10
The impact of donor type on RFS in the patients with malignant disease

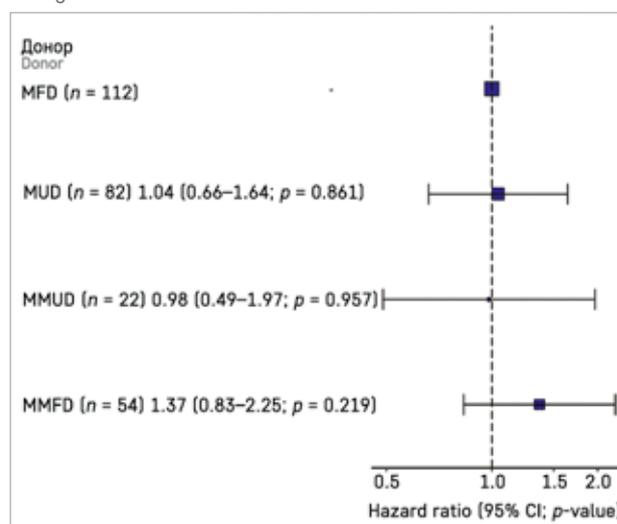


Рисунок 11
Влияние статуса ремиссии до алло-ТГСК на частоту рецидивов

Figure 11
The impact of the remission status before allo-HSCT on the relapse rate

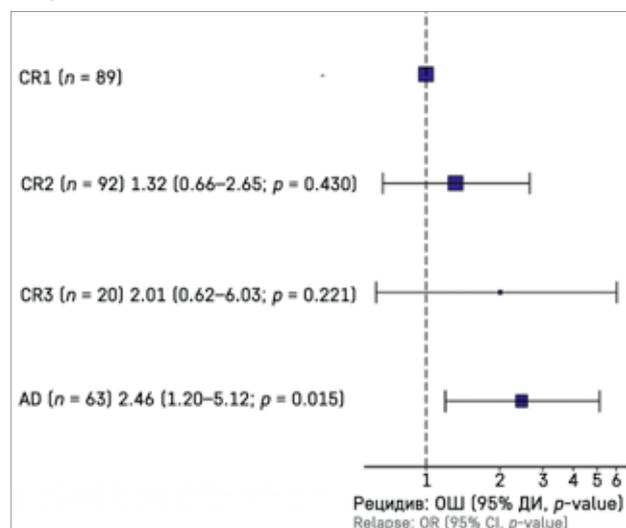


Таблица 7
Причины ЛИ

Table 7
Causes of death (COD)

Причины ЛИ Cause of death	ЗНО Malignant disease	неЗНО Non-malignant disease
Рецидив заболевания, n (%) Relapse, n (%)	45 (51,14)	
РТПХ, n (%) GVHD, n (%)	6 (6,82)	9 (30)
Кровотечение, n (%) Bleeding, n (%)	1 (1,14)	1 (3,33)
Инфекции, n (%) Infection, n (%)	33 (37,5)	16 (53,33)
Другие причины либо причина неизвестна, n (%) Other causes of death or unknown COD, n (%)	3 (3,41)	4 (13,33)
Всего, n Total, n	88	30

подтверждено и в нашем анализе [19]. Нами было показано уменьшение частоты первичного неприживления, тяжелых форм РТПХ, повышение уровня как ОБ, так и БРВ у пациентов, которым трансплантация была проведена, начиная с 2016 г., в сравнении с теми, кто лечился в более ранний период. Основными причинами улучшения результатов исследователи называют более тщательный подбор идеального донора, улучшение режимов кондиционирования, методов профилактики РТПХ, оптимизацию сопроводительной терапии [20]. С развитием технологий трансплантации и методов сопроводительной терапии алло-ТГСК стала безопаснее, и выживаемость пациентов со временем продолжает улучшаться [19, 21]. В результате нашего исследования кроме времени проведения лечения из независимых предиктивных факторов было показано влияние на исход терапии нозологической группы. Так, пациенты с ЗНО показали худшую ОБ в сравнении с пациентами с неЗНО.

Лишь такой независимый предиктивный фактор, как пол пациента, среди прочих в нашем анализе не оказывал влияния на результаты лечения. До настоящего времени многими исследователями продолжают публиковаться противоречивые данные о влиянии на результаты алло-ТГСК источника гемопоэтических стволовых клеток, типа донора, HLA-соответствия [22–24]. Эти факторы представляют большой интерес ввиду того, что при планировании терапии в большинстве случаев возможен выбор наиболее подходящего варианта. В подтверждение данным, опубликованным R. Devillier и соавт. и Y. Lu и соавт. [25, 26], в нашем анализе не было определено статистически значимого влияния источника гемопоэтических стволовых клеток на частоту оРТПХ III–IV степени и хрРТПХ в группе с HLA-совместимыми донорами. Данную корректировку мы провели для исключения негативного вклада исходов при HLA-несовместимых трансплантациях, что было показано на рисунках 1, 2. Частота регистрации оРТПХ III–IV степени в нашем анализе имеет сильную корреляцию с HLA-совместимостью. Что касается развития хрРТПХ, то это осложнение реже всего регистрировалось при MFD в сравнении с любым другим типом донора. На основании аналогичных выводов А.М. Raiola и соавт. при сравнении результатов от MFD и MUD считают MFD наиболее предпочтительным, так как он связан с наименьшей частотой тяжелых осложнений, хотя на уровень ОБ статистически значимого влияния не оказывает [27]. Следующий вывод из нашего анализа показал увеличение риска развития хрРТПХ по мере усиления тяжести оРТПХ (рисунок 3), что говорит о возможности профилактики осложнения за счет оптимизации подходов к терапии оРТПХ на ранних стадиях, это имеет особое значение в группе пациентов с неЗНО. Любое HLA-несоответствие между донором и реципиентом ассоциировалось со снижением уровня ОБ, аналогичные выводы были ранее опубликованы в работах нескольких исследовательских групп [22, 28]. Статус основного онкологического заболевания также имеет значение, и с каждой последующей ремиссией мы регистрируем снижение ОБ, при этом многие рекомендации международных групп по лечению пациентов с ЗНО не рассматривают применение трансплантации в CR1, оставляя ей место в CR2 и последующих ремиссиях [29–33]. Сравнительный анализ совместного исследования группы COG и CIBMTR, опубликованном в 2014 г., определил отсутствие у пациентов с острым миелоидным лейкозом преимуществ алло-ТГСК (MSD и MUD) перед стандартной химиотерапией в CR1 [34]. Позже в исследовании AML SCT-BFM 2007 было показано существенное преимущество алло-ТГСК (MSD и MUD) в CR1 у пациентов младше 12 лет, у которых ОБ составила 94%, в сравнении с 56% при CR2 [32].

Следует подчеркнуть, что частота рецидивов в нашем исследовании значительно увеличивалась лишь у пациентов, трансплантированных в AD, из чего можно сделать вывод, что причины событий, которые влияют на исход у пациентов в CR2 и CR3, не связаны с рецидивом ЗНО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммируя полученные результаты и сравнивая данные с международными исследованиями, можно сделать вывод о соответствии нашего опыта современным достижениям в технологии трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Выводы настоящего исследования могут быть использованы в клинической практике для совершенство-

вания планирования терапии, подбора оптимального донора, стратегии профилактики и терапии осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

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

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

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

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

Литература

1. Алянский А.П., Макаренко О.А., Иванова Н.Е., Головачёва А.А., Кузьмич Е.В., Кучер М.А. и др. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 3 (2): 68–74.
2. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Моисеев И.С. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015; 2 (2): 28–42.
3. Буря А.Е., Киргизов К.И., Кондрашова З.А., Пристанкова Е.А., Михайлова С.В., Скоробогатова Е.В. Генерализованный остеопетроз: показания, эффективность и особенности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (собственный опыт). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018; 5 (1): 44–54.
4. Majhail N.S., Farnia S.H., Carpenter P.A., Champlin R.E., Crawford S., Marks D.I., et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (11): 1863–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.032
5. Волчков С.Е., Тюмина О.В., Ключников Д.Ю. Автоматизация в работе регистров доноров кроветворных клеток/костного мозга в Российской Федерации. *Вестник гематологии* 2016; 12 (2): 18–9.
6. Макаренко О.А., Кузьмич Е.В. Потенциальный донор костного мозга: определение, критерии включения в регистр неродственных доноров костного мозга. *Здравоохранение Российской Федерации* 2019; 61 (4): 221–4.
7. Besse K., Maiers M., Confer D., Albrecht M. On modeling human leukocyte antigen-identical sibling match probability for allogeneic hematopoietic cell transplantation: estimating the need for an unrelated donor source. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (3): 410–7.
8. Shouval R., Fein J.A., Labopin M., Kröger N., Duarte R.F., Bader P., et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched and alternative donors: a European Society for Blood and Marrow Transplantation registry retrospective analysis. *Lancet Haematol* 2019; 6 (11): e573–84. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30158-9
9. Ciurea S. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2020; 55 (1): 12–24. DOI: 10.1038/s41409-019-0499-z
10. Picardi A., Arcese W., Pollichieni S., Di Piazza F., Mangione I., Gallina A.M. et al. The Rome Transplant Network model compared to the Italian Bone Marrow Donor Registry activity for unrelated donor search process and transplant efficiency for hematologic malignancy. *Transfusion* 2017; 57 (7): 1734–43.
11. Dehn J., Spellman S., Hurley C.K., Shaw B.E., Barker J.N., Burns L.J., et al. Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR. *Blood* 2019; 134 (12): 924–34. DOI: 10.1182/blood.2019001212
12. Kalra A., Williamson T., Daly A., Savoie M.L., Stewart D.A., Khan F., et al. Impact of Donor and Recipient Cytomegalovirus Serostatus on Outcomes of Antithymocyte Globulin-Conditioned Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (9): 1654–63. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.05.020
13. Shaw B.E., Logan B.R., Spellman S.R., Marsh S.G.E., Robinson J., Pidala J., et al. Development of an Unrelated Donor Selection Score Predictive of Survival after HCT: Donor Age Matters Most. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (5): 1049–56. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.02.006
14. Ершов А.В., Демьянов Г.В., Насруллаева Д.А., Радкевич Е.П., Долгих В.Т., Сидорова Н.В. и др. Новейшие тенденции в совершенствовании CAR-T-клеточной терапии: от лейкозов к солидным злокачественным новообразованиям. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021; 8 (2): 84–95.
15. Passweg J.R., Baldomero H., Peters C., Gaspar H.B., Cesaro S., Dreger P., et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (6): 744–50. DOI: 10.1038/bmt.2014.55
16. Glucksberg H., Storb R., Fefer A., Buckner C.D., Neiman P.E., Clift R.A., et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18 (4): 295–304.

- DOI: 10.1097/00007890-197410000-00001
17. Schoemans H.M., Goris K., Van Durm R., Vanbrabant K., De Geest S., Maertens J., et al. Complications and Quality of Life Working Party of the EBMT. Accuracy and usability of the eGVHD app in assessing the severity of graft-versus-host disease at the 2017 EBMT annual congress. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53 (4): 490–4. DOI: 10.1038/s41409-017-0017-0
 18. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 389–401.e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001
 19. Sharma A., Badawy S.M., Suelzer E.M., Murthy H.S., Prasad P., Eissa H., et al. Systematic reviews in hematopoietic cell transplantation and cellular therapy: considerations and guidance from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy, European Society for Blood and Marrow Transplantation, and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research late effects and quality of life working committee. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (4): 786–97. DOI: 10.1038/s41409-020-01199-1
 20. Kanda Y., Kanda J., Atsuta Y., Fuji S., Maeda Y., Ichinohe T., et al. HLA working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Changes in the clinical impact of high-risk human leukocyte antigen allele mismatch combinations on the outcome of unrelated bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (4): 526–35. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.01.003
 21. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Алянский А.Л., Паина О.В., Боровкова А.С., Кузьмич Е.В. и др. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 3 (3): 30–6.
 22. Кузьмич Е.В., Алянский А.Л., Иванова Н.Е., Витрищак А.А., Владовская М.Д., Морозова Е.В. и др. Анализ результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от степени HLA-подбора пациента и неродственного донора. *Онкогематология* 2014; 9 (3): 25–31.
 23. Gratwohl A., Sureda A., Cornelissen J., Apperley J., Dreger P., Duarte R., et al. Alloreactivity: the Janus-face of hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia* 2017; 31 (8): 1752–9. DOI: 10.1038/leu.2017.79
 24. Nakasone H., Remberger M., Tian L., Brodin P., Sahaf B., Wu F., et al. Risks and benefits of sex-mismatched hematopoietic cell transplantation differ according to conditioning strategy. *Haematologica* 2015; 100 (11): 1477–85. DOI: 10.3324/haematol.2015.125294
 25. Devillier R., Dalle J.H., Kulasekhararaj A., D'aveni M., Clément L., Chybicka A., et al. Unrelated alternative donor transplantation for severe acquired aplastic anemia: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapies and the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party. *Haematologica* 2016; 101 (7): 884–90. DOI: 10.3324/haematol.2015.138727
 26. Lu Y., Zhao Y.L., Zhang J.P., Xiong M., Cao X.Y., Liu D.Y., et al. Comparable outcomes among unmanipulated haploidentical, matched unrelated, and matched sibling donors in BU-based myeloablative hematopoietic stem cell transplantation for intermediate and adverse risk acute myeloid leukemia in complete remission: a single-center study. *Ann Hematol* 2021; 100 (6): 1579–91. DOI: 10.1007/s00277-020-04355-1
 27. Raiola A.M., Dominiotto A., di Grazia C., Lamparelli T., Gualandi F., Ibbatici A., et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20 (10): 1573–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.05.029
 28. Howard C.A., Fernandez-Vina M.A., Appelbaum F.R., Confer D.L., Devine S.M., Horowitz M.M., et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). *Biol Blood Transplant* 2015; 21 (1): 4–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.017
 29. Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A., Schrauder A., Bader P., Ebell W., et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors—the ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* 2015; 33 (11): 1265–74.
 30. Loke J., Buka R., Craddock C. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Who, When, and How? *Front Immunol* 2021; 12: 659595. DOI: 10.3389/fimmu.2021.659595
 31. Lange B.J., Smith F.O., Feusner J., Barnard D.R., Dinndorf P., Feig S., et al. Outcomes in CCG-2961, a children's oncology group phase 3 trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: a report from the children's oncology group. *Blood* 2008; 111 (3): 1044–53. DOI: 10.1182/blood-2007-04-084293
 32. Sauer M.G., Lang P.J., Albert M.H., Bader P., Creutzig U., Eyrych M., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for children with acute myeloid leukemia—results of the AML SCT-BFM 2007 trial. *Leukemia* 2020; 34 (2): 613–24. DOI: 10.1038/s41375-019-0584-8
 33. O'Connor D., Enshaei A., Bartaram J., Hancock J., Harrison C.J., Hough R., et al. Genotype-Specific Minimal Residual Disease Interpretation Improves Stratification in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2018; 36 (1): 34–43. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.0449
 34. Kelly M.J., Horan J.T., Alonzo T.A., Eapen M., Gerbing R.B., He W., et al. Comparable survival for pediatric acute myeloid leukemia with poor-risk cytogenetics following chemotherapy, matched related donor, or unrelated donor transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (2): 269–75. DOI: 10.1002/pbc.24739