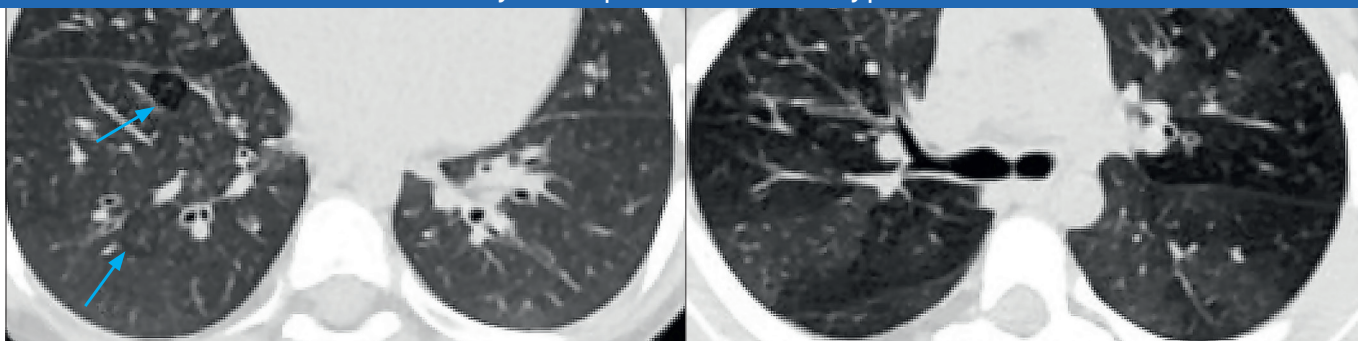


Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

№ 2 | 18 | 2019

научно-практический журнал



МСКТ органов грудной клетки пациентов с облитерирующим бронхолитом: воздушные ловушки (слева) и мозаичная перфузия/симптом «лоскутного одеяла» (справа), стр. 94

11

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора с TCR $\alpha\beta$ -деплецией у детей с химиорезистентным острым миелобластным лейкозом

$\alpha\beta$ -T-cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with chemorefractory acute myeloid leukemia

22

Оценка эффективности использования абатацепта для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с незлокачественными заболеваниями

Evaluation of abatacept for GVHD prophylaxis in patients with non-malignant diseases after hematopoietic stem cell transplantation

103

Феномен конверсии группы крови донора на группу крови реципиента после ABO-несовместимой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича

The phenomenon of conversion of the donor-derived blood group to the patient's original blood group after ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation in a patient with Wiskott–Aldrich syndrome



ВРАЧИ
ИННОВАЦИИ
НАУКА —
ДЕТЯМ





СИЛА В ВАШИХ РУКАХ

**Солирис® уменьшает внутрисосудистый гемолиз
и увеличивает показатель общей выживаемости у пациентов
с пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ)^{1,2}**

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата СОЛИРИС® (SOLIRIS®)

Регистрационный номер: ЛП-001159. Торговое название: Солирис®. МНН: экулизумаб [eculizumab]. Характеристика препарата: Экулизумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом – каппа-иммуноглобулином (IgG2/4k), который связывается с белком C5 комплемента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток. Фармакотерапевтическая группа: Иммунодепрессивное средство. Код АТХ: L04AA25. Фармакологическое действие: Фармакодинамика Экулизумаб восстанавливает регуляцию активное™ комплемента в крови и предотвращает внутрисосудистый гемолиз у больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). У больных атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС) неконтролируемое повышение терминальной активности комплемента, которое, в свою очередь, индуцирует развитие тромботической микроангиопатии (ГМА), также блокируется на фоне лечения препаратом Солирис®. Показания к применению: Препарат Солирис® показан для лечения больных с – Пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) – Эффективность лекарственного

препарата Солирис® подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе. – Атипичным гемолитико-уремическим синдромом [аГУС]. Противопоказания: • Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам мышинного происхождения или другим компонентам препарата; • Период грудного вскармливания; • Активная инфекция *Neisseria meningitidis*; • Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации). Способ применения и дозы см. в полной инструкции по применению: Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Алексин Фарма» Россия, 143421 Московская обл., Красногорский муниципальный район, 26 км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Ленд», строение 5, подъезд 1, этаж 2. Тел.: +7 (495) 280 17 01.

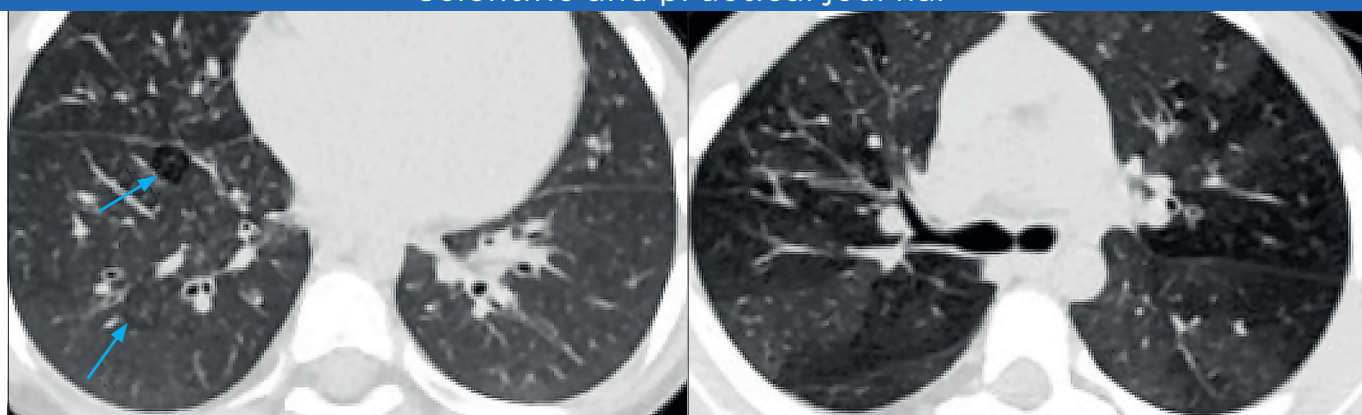
1. Hillmen P, Muus P, Rith A, et al. Br J Haematol. 2013;162:62-73.

2. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, et al. Predictive factors of mortality in population of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from a Korean PNH registry. J Korean Med Sci. 2016;31:214-221.

Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology

№ 2 | 18 | 2019

scientific and practical journal



Chest CT scan with the obliterative bronchiolitis: the air trapping (left) and mosaic perfusion/patchwork symptom (right). Page 94

11

$\alpha\beta$ -T-cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with chemorefractory acute myeloid leukemia

22

Evaluation of abatacept for GVHD prophylaxis in patients with non-malignant diseases after hematopoietic stem cell transplantation

103

The phenomenon of conversion of the donor-derived blood group to the patient's original blood group after ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation in a patient with Wiskott–Aldrich syndrome



ВРАЧИ
ИННОВАЦИИ
НАУКА —
ДЕТЯМ



A peer-reviewed open-access journal, is published 4 times a year at www.HemOncIm.ru by the Foundation «Doctors, Innovations, Science – for Children's Benefit» and Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Printed in the Russian Federation. The electronic version of the journal is available online at www.HemOncIm.ru

Information for Subscribers

Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology is published 4 times a year. You may subscribe to *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* using a subscription catalogue "Newspapers. Magazines" of Rospechat Agency, subscription index – 12914.

Manuscript Submissions

Please submit your manuscript at http://www.hemoncim.ru/authors_en.html#. More information on manuscript submission is available at http://www.hemoncim.ru/authors_en.html# in corresponding sections.

Advertising

To place an advertisement or receive additional information, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Commercial Reprints

For commercial reprints, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Disclaimer

The Publisher and the Editors cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal. The ideas and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher and the Editors, neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the Publisher and Editors of the products advertised.

Indexing:

The journal is indexed by *Scopus*, *Ulrich's Periodicals Directory* and *Russian Science Citation Index*.

Copyright:

Copyright © 2018 by Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology (NMRC PHOI), Oncology and Immunology. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored, translated, or transmitted in any form or by any means without the prior permission in writing from the copyright holder.

Address for correspondence:

Editorial office of Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology:
Samory Mashela St. 1, 117198, Moscow, Russia

For further information on rights and permissions, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Рецензируемый журнал с открытым доступом, издается 4 раза в год фондом «Врачи, инновации, наука – детям» и Национальным медицинским исследовательским центром детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. Журнал печатается в Российской Федерации. Электронная версия журнала доступна на сайте: www.HemOncIm.ru

Информация для подписчиков

Журнал «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» выходит 4 раза в год. Вы можете подписаться на журнал «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» по каталогу «Газеты. Журналы» агентства «Роспечать», подписной индекс – 12914.

Подача рукописей

Прислать рукопись можно по ссылке: http://www.hemoncim.ru/authors_en.html# Ознакомиться с правилами подачи рукописей можно в соответствующих разделах на сайте: http://www.hemoncim.ru/authors_en.html#

Размещение рекламных материалов

По вопросам размещения рекламы обращайтесь в редакцию. E-mail: info@vind-fnkc.ru

Репринт

По вопросам репринта обращайтесь в редакцию. E-mail: info@vind-fnkc.ru

Дисклеймер

Издатель и редакция не несут ответственности за ошибки или последствия использования информации, публикуемой в данном журнале. Идеи и мнения автора могут не совпадать с точкой зрения издателя и редакции. Издатель и редакция не несут ответственности за содержание и качество размещенных в журнале рекламных материалов.

Индексирование:

Журнал индексируется в *Scopus*, *Ulrich's Periodicals Directory* и *Российском индексе научного цитирования*.

Авторское право:

© 2018 Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ). Все авторские права сохранены. Запрещается полная или частичная репродукция, хранение, перевод или передача опубликованных материалов в любом виде или любыми средствами без письменного разрешения владельца авторских прав.

Адрес для корреспонденции:

Редакция журнала «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии»:
Россия 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Для получения более подробной информации, касающейся авторских прав и разрешений, просим связаться с нами по электронной почте: info@vind-fnkc.ru

Founders

FSBI «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology» Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow.
Foundation for support and development of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology «Doctors, innovations, science – for children's benefit».

Publisher

Foundation for support and development of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology «Doctors, innovations, science – for children's benefit».

The address of the editorial office

Tel.: +7 (495) 287-6579, extension number 1396
www.hemoncim.com
E-mail: journal@fnkc.ru
Advertising department: info@vind-fnkc.ru
Tel.: +7 (495) 287-6570, extension number 5523

The journal is registered in the Federal Service for Monitoring Compliance with Cultural Heritage Protection Law.
Registration number is ПИ № ФС77–69056
The journal was founded in 2002.

The circulation is 3000 copies. The price is free.

Учредители

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва.
Фонд поддержки и развития в области детской гематологии, онкологии и иммунологии «Врачи, инновации, наука – детям».

Издатель

Фонд поддержки и развития в области детской гематологии, онкологии и иммунологии «Врачи, инновации, наука – детям».

Редакция журнала

Tel.: +7 (495) 287-6579, доб. 1396
www.hemoncim.com E-mail: journal@fnkc.ru
По вопросам рекламы: info@vind-fnkc.ru
Tel.: +7 (495) 287-6570, доб. 5523

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Регистрационный номер ПИ № ФС77–69056

Журнал основан в 2002 году.

Тираж 3000 экз. Цена свободная.

ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ

Научно-практический журнал

№ 2 | том 18 | 2019



ВРАЧИ
ИННОВАЦИИ
НАУКА —
ДЕТЯМ

Главный редактор

Новичкова Галина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Масчан Алексей Александрович

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Москва, Россия

Румянцев Александр Григорьевич

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Сметанина Наталия Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Члены редколлегии

Алейникова Ольга Витальевна

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН,
Минск, Республика Беларусь

Балашов Дмитрий Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Белогурова Маргарита Борисовна

доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Володин Николай Николаевич

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва,
Россия

Демихов Валерий Григорьевич

доктор медицинских наук, профессор, Рязань, Россия

Кит Олег Иванович

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Ростов-на-Дону, Россия

Кулагин Александр Дмитриевич

доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Масчан Михаил Александрович

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Минков Милен

доктор медицинских наук, профессор, Вена, Австрия

Пантелеев Михаил Александрович

доктор физико-математических наук, Москва, Россия

Паровичникова Елена Николаевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Птушкин Вадим Вадимович

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Решетов Игорь Владимирович

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва,
Россия

Румянцев Сергей Александрович

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Трахтман Павел Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Цаур Григорий Анатольевич

доктор медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Щербина Анна Юрьевна

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Редакционный совет

Алексеева Е.И.

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Атауллаханов Ф.И.

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Афанасьев Б.В.

доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Вельте К.

профессор, Тюбинген, Германия

Виллих Н.

профессор, Мюнстер, Германия

Грачев Н.С.

кандидат медицинских наук, Москва, Россия

Карачунский А.И.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Крыжановский О.И.

кандидат медицинских наук, Сан-Франциско, США

Липтон Дж.

профессор, Нью-Йорк, США

Мякова Н.В.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Накагавара А.

профессор, Чиба, Япония

Окс Г.

профессор, Сиэтл, США

Родригес-Галиндо К.

профессор, Мемфис, США

Самочатова Е.В.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Скокова Ю.В.

доктор медицинских наук, Тюбинген, Германия

Тер-Ованесов М.Д.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Фечина Л.Г.

кандидат медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Чернов В.М.

доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Хамин И.Г.

кандидат медицинских наук, Москва, Россия

Хармс Д.

профессор, Киль, Германия

Хенце Г.

профессор, Берлин, Германия

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.



Editor-in-Chief

Galina A. Novichkova
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Deputy Editors-in-Chief

Alexey A. Maschan
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russian Federation

Alexander G. Rummyantsev
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Executive Secretary

Nataliya S. Smetanina
MD, PhD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Members of the Editorial Board

Olga V. Aleynikova
MD, Corresponding Member of the NAS, Minsk, Republic of Belarus

Dmitry N. Balashov
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Margarita B. Belogurova
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russian Federation

Svetlana R. Varfolomeeva
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Nikolay N. Volodin
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Valeriy G. Demikhov
MD, DSc, Professor, Ryazan, Russian Federation

Oleg I. Kit
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Rostov-on-Don, Russian Federation

Alexander D. Kulagin
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russian Federation

Mikhail A. Maschan
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Mylen Minkov
MD, DSc, Professor, Vienna, Austria

Mikhail A. Panteleev
PhD, DSc, Moscow, Russian Federation

Elene N. Parovichnikova
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Vadim V. Ptushkin
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Igor V. Reshetov
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Sergey A. Rummyantsev
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russian Federation

Pavel E. Trakhtman
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Grigory A. Tzaur
MD, PhD, DSc, Ekaterinburg, Russian Federation

Anna Yu. Shcherbina
MD, PhD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Advisory Editors

Alekseeva E.I.
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russia

Ataullakhanov F.I.
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russia

Afanasyev B.V.
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russia

Welte K.
Professor, Tübingen, Germany

Willich N.
Professor, Münster, Germany

Grachev N.S.
MD, Moscow, Russia

Karachunskiy A.I.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Kryzhanovskiy O.I.
MD, San Francisco, USA

Lipton J.
Professor, New York, USA

Myakova N.V.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Nakagawara A.
Professor, Chiba, Japan

Ochs H.
Professor, Seattle, USA

Rodriguez-Galindo C.
Professor, Memphis, USA

Samochatova E.V.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Skokova Yu.V.
MD, DSc, Tübingen, Germany

Ter-Ovanesov M.D.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Fechina L.G.
MD, PhD, Yekaterinburg, Russia

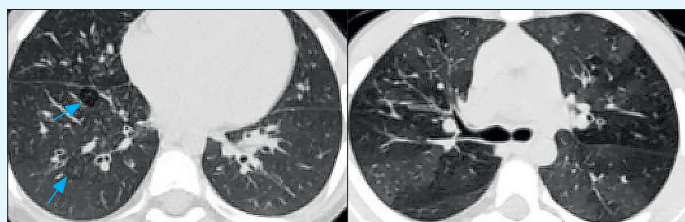
Khamin I.G.
MD, Moscow, Russia

Harms D.
Professor, Kiel, Germany

Henze G.
Professor, Berlin, Germany

Chernov V.M.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Оформление обложки:



МСКТ органов грудной клетки пациента с облитерирующим бронхиолитом: воздушные ловушки (слева) и мозаичная перфузия/симптом «поскутного одеяла» (справа)

Из статьи Г.В. Терещенко и соавт. (стр. 94)

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора с TCR $\alpha\beta$ -деплецией у детей с химиорезистентным острым миелобластным лейкозом** 11

Л.Н. Шелихова, М.А. Илюшина, К.В. Семиглазова, Ж.Б. Шеховцова, Д.А. Шашелева, Р.Д. Хисматуллина, Е.Е. Курникова, Д.С. Першин, Д.Н. Балашов, С.А. Радыгина, П.Е. Трахтман, И.И. Калинина, Я.О. Музалевский, А.С. Казаченок, В.В. Захарова, В.В. Калинина, Ю.В. Ольшанская, А.В. Панферова, Е.А. Зеркаленкова, Д.Д. Байдильдина, Г.А. Новичкова, А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, М.А. Масчан

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Оценка эффективности использования абатацепта для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с незлокачественными заболеваниями** 22

С.А. Радыгина, А.П. Васильева, С.Н. Козловская, И.П. Шипицына, А.М. Лившиц, Е.И. Гутовская, Л.Н. Шелихова, Д.Н. Балашов

- Опыт трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах в Российской детской клинической больнице** 30

Е.Б. Мачнева, Е.В. Скоробогатова, Е.А. Пристанкова, В.В. Константинова, А.Е. Буря, Л.В. Ольхова, Н.В. Сидорова, А.В. Мезенцева, К.И. Киргизов, О.Л. Благоданова, Ю.А. Николаева, О.А. Филина, С.С. Вахлярская, Ю.В. Скворцова, И.В. Кондратенко, А.А. Бологов, А.А. Масчан

- Опыт проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при аутосомно-рецессивном остеопетрозе у детей** 43

А.Е. Буря, К.И. Киргизов, Е.А. Пристанкова, М.Б. Мельникова, В.В. Пальм, С.В. Михайлова, Е.В. Скоробогатова

- Инвазивный кандидоз/кандидемия у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** 53

И.В. Маркова, Ю.А. Рогачева, М.О. Попова, А.Г. Волкова, К.А. Екушов, А.С. Фролова, А.Н. Швецов, И.Ю. Николаев, С.М. Игнатьева, Т.С. Богомоллова, О.Н. Пинегина, А.Г. Геворгян, О.В. Паина, Т.А. Быкова, О.В. Голощапов, М.Д. Владовская, И.С. Моисеев, Л.С. Зубаровская, Н.Н. Климко, Б.В. Афанасьев

- Применение концентрата протеина С у детей с приобретенным его дефицитом** 59

Ю.А. Шифрин, П.А. Жарков, Е.Д. Пашанов

Иммунофенотипическая характеристика острого лимфобластного лейкоза из ранних Т-клеточных предшественников 66

А.С. Шарлай, О.И. Илларионова, Ю.Г. Федюкова, Т.Ю. Вержбицкая, Л.Г. Фечина, Э.Г. Бойченко, А.И. Карачунский, А.М. Попов

Эффективность применения различных схем терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела 75

Д.Р. Шарафутдинова, Е.Н. Балашова, О.В. Ионов, А.Р. Киртбая, Ю.М. Голубцова, В.В. Зубков, Д.Н. Дегтярев, С.В. Павлович

Брентуксимаб ведотин в лечении рецидивирующей и рефрактерной лимфомы Ходжкина у детей и подростков 83

А.В. Козлов, И.В. Казанцев, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, А.Г. Геворгян, К.В. Лепик, Е.С. Борзенкова, Ю.Р. Залялов, А.В. Ботина, В.В. Байков, Е.В. Морозова, Н.Б. Михайлова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

Синдром торакальной «утечки воздуха»: частота встречаемости и рентгенологическая семиотика в структуре поздних неинфекционных поражений легких у детей после аллогенной ТГКС 92

Г.В. Терещенко, Е.С. Терновая, Л.Н. Шелихова, Ю.В. Скворцова, Д.В. Литвинов, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Феномен конверсии группы крови донора на группу крови реципиента после ABO-несовместимой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича 103

А.Л. Хорева, П.Е. Трахтман, С.Н. Козловская, К.В. Митраков, В.В. Бриллиантова, А.М. Попов, Д.Н. Балашов

ШКОЛА ИММУНОЛОГА – МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Клинический случай протеасом-ассоциированного аутовоспалительного синдрома 2-го типа (PRAAS2) 108

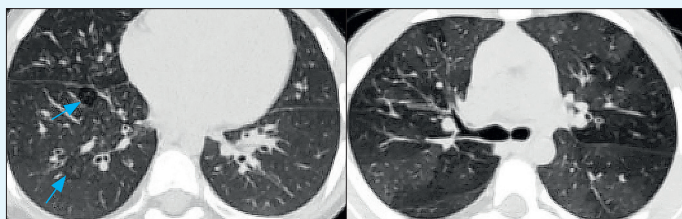
А.И. Терентьева, Е.А. Викторова, В.В. Захарова, Д.В. Коновалов, В.И. Бурлаков, Ю.А. Родина, Н.Б. Кузьменко, Е.В. Райкина, А.Л. Козлова

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Стероидная лекарственная катаракта у пациентов с гемобластозами 114

А.Б. Смирнова, Б.С. Першин, Н.В. Мякова

Cover design:



Chest CT scan with the obliterative bronchiolitis: the air trapping (left) and mosaic perfusion/patchwork symptom (right)

From the article by G.V. Tereshchenko et al. (p. 94)

ADVANCED RESEARCH

$\alpha\beta$ -T-cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with chemorefractory acute myeloid leukemia 11

L.N. Shelikhova, M.A. Ilushina, K.V. Semiglazova, Zh.B. Shekhovtsova, D.A. Shasheleva, R.D. Khismatullina, E.E. Kurnikova, D.S. Pershin, D.N. Balashov, S.A. Radygina, P.E. Trakhtman, I.I. Kalinina, Y.O. Muzalevskii, A.S. Kazachenok, V.V. Zaharova, V.V. Kalinina, Yu.V. Olshanskaya, A.V. Panferova, E.A. Zerkalenskova, D.D. Baidildina, G.A. Novichkova, A.G. Rummyantsev, A.A. Mascha, M.A. Maschan

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of abatacept for GVHD prophylaxis in patients with non-malignant diseases after hematopoietic stem cell transplantation 22

S.A. Radygina, A.P. Vasilieva, S.N. Kozlovskaya, I.P. Shipitsyna, A.M. Livshits, E.I. Gutovskaya, L.N. Shelikhova, D.N. Balashov

The experience of hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiencies in the Russian Children's Clinical Hospital 30

E.B. Machneva, E.V. Skorobogatova, E.A. Pristanskova, V.V. Konstantinova, A.E. Burya, L.V. Olkhova, N.V. Sidorova, A.V. Mezentseva, K.I. Kirgizov, O.L. Blagonravova, Yu.A. Nikolaeva, O.A. Filina, S.C. Vakhlyarskaya, Yu.V. Skvortsova, I.V. Kondratenko, A.A. Bologov, A.A. Maschan

Practice of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infantile autosomal recessive osteopetrosis 43

A.E. Burya, K.I. Kirgizov, E.A. Pristanskova, M.B. Melnikova, V.V. Palm, S.V. Mikhailova, E.V. Skorobogatova

Invasive candidiasis in children after hematopoietic stem cell transplantation 53

I.V. Markova, Yu.A. Rogacheva, M.O. Popova, A.G. Volkova, K.A. Ekushov, A.S. Frolova, A.N. Shvetcov, I.Y. Nikolaev, S.M. Ignatyeva, T.S. Bogomolova, O.N. Pinegina, A.G. Gevorgian, O.V. Paina, T.A. Bykova, O.V. Goloshchapov, M.D. Vladovskaya, I.S. Moiseev, L.S. Zubarovskaya, N.N. Klimko, B.V. Afanasyev

Experience of protein C administration in children with acquired deficiency 59

I.A. Shifrin, P.V. Zharkov, E.D. Pashanov

Immunophenotypic characteristics of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia 66

A.S. Sharlai, O.I. Illarionova, Y.G. Fediukova, T.Yu. Verzhbitskaya, L.G. Fechina, E.G. Boichenko, A.I. Karachunskiy, A.M. Popov

The recombinant human erythropoietin therapy for extremely and very low birth weight infants 75

D.R. Sharafutdinova, E.N. Balashova, O.V. Ionov, A.R. Kirtbaya, J.M. Golubtsova, V.V. Zubkov, D.N. Degtyarev, S.V. Pavlovich

Brentuximab vedotin in the treatment of children and adolescents with refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma 83

A.V. Kozlov, I.V. Kazantzev, T.V. Iukhta, P.S. Tolkunova, A.G. Gevorgian, K.V. Lepik, E.S. Borzenkova, Yu.R. Zaljalov, A.V. Botina, V.V. Baikov, E.V. Morozova, N.B. Mikhailova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev

The thoracic air-leak syndrome (TALS): the frequency of occurrence and radiological signs in the structure of late non-infectious lung lesions in children after the allogeneic HSCT 92

G.V. Tereshchenko, E.S. Ternovaya, L.N. Shelikhova, Yu.V. Skvortsova, D.V. Litvinov, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

CLINICAL OBSERVATION

The phenomenon of conversion of the donor-derived blood group to the patient's original blood group after ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation in a patient with Wiskott–Aldrich syndrome 103

A.L. Khoreva, P.E. Trachtman, S.N. Kozlovskaya, K.V. Mitrakov, V.V. Brilliantova, A.M. Popov, D.N. Balashov

SCHOOL OF IMMUNOLOGY – EXPERT OPINION

A clinical case of proteasome-associated hereditary autoinflammatory syndrome of the 2nd type (PRAAS2) 108

A.I. Terentyeva, E.A. Viktorova, V.V. Zakharova, D.V. Konovalov, V.I. Burlakov, Yu.A. Rodina, N.B. Kuzmenko, E.V. Raikin, A.L., Kozlova

LITERATURE REVIEW

Steroid cataract in patients with hemoblastosis 114

A.B. Smirnova, B.S. Pershin, N.V. Myakova

МИКАМИН®

единственный

эхинокандин, зарегистрированный для профилактики кандидоза при ТГСК или у больных, у которых предполагается нейтропения (<500/мкл) в течение 10 дней и более.*¹⁻³



МИКАМИН®
микафунгин

АО «Астеллас Фарма»
Россия, 109147, Москва,
ул. Марксистская, 16.
Тел.: +7 (495) 737-07-56

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Микамин® ЛСР-009005/09 от 10.11.2009
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Кансидас® П N014909/01-10.11.2009
3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эраксис® ЛП-001066-14.08.15
Информация для специалистов здравоохранения с распространением на специализированных мероприятиях.
Перед применением препарата Микамин® ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению (доступна на www.grls.rosminzdrav.ru).
Номер регистрационного удостоверения ЛСР-009005/09 от 10.11.2009

* Единственный зарегистрированный в РФ по данным www.grls.rosminzdrav.ru по состоянию на апрель 2019.

** У пациентов после аллогенной трансплантации кроветворных стволовых клеток или больных, у которых предполагается нейтропения (количество нейтрофилов < 500/мкл) в течение 10 дней и более

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Реклама

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора с TCR $\alpha\beta$ -деплецией у детей с химиорезистентным острым миелобластным лейкозом

Л.Н. Шелихова, М.А. Илюшина, К.В. Семиглазова, Ж.Б. Шеховцова, Д.А. Шашелева, Р.Д. Хисматуллина, Е.Е. Курникова, Д.С. Першин, Д.Н. Балашов, С.А. Радыхина, П.Е. Трахтман, И.И. Калинина, Я.О. Музалевский, А.С. Казаченок, В.В. Захарова, В.В. Бриллиантова, Ю.В. Ольшанская, А.В. Панферова, Е.А. Зеркаленкова, Д.Д. Байдильдина, Г.А. Новичкова, А.Г. Румянцев, А.А. Масчан, М.А. Масчан

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

Терапия первично-рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и рефрактерных рецидивов по-прежнему сложная, не решенная задача в детской онкогематологии. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – единственный излечивающий метод терапии химиорезистентных форм. В данной работе представлены результаты алло-ТГСК от гаплоидентичного донора с TCR $\alpha\beta$ -деплецией у детей с химиорезистентным ОМЛ. В исследование были включены 36 пациентов с первично-рефрактерным ($n = 14$) и рефрактерным ($n = 22$) рецидивами, получившие трансплантацию на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; медиана наблюдения – 2,2 года. Предтрансплантационный режим терапии включал циторедукции с цитарабином и флударабином с последующим треосульфан-содержащим режимом кондиционирования с добавлением мелфалана либо тифосфамида. Антитимоти-тарный глобулин получили 14 пациентов; тоцилизумаб +/- абатацепт – 12; $\alpha\beta$ -T- и CD19-деплеция трансплантата проведена с помощью аппаратов *CliniMACS Plus* или *CliniMACS Prodigy*. Пост-трансплантационная терапия включала инфузию модифицированных донорских лимфоцитов с применением или без применения гипометилирующих препаратов. У 30 (83%) пациентов клинико-гематологическая ремиссия достигнута на +30-е сут. Кумулятивная вероятность развития острой РТПХ II–IV степени – 25%; хронической РТПХ – 18%; трансплантационная смертность – 6%; прогрессия или рецидив заболевания – 48%. Двухлетняя бессобытийная и общая выживаемость – 46 и 41% соответственно. Восстановление NK-клеток на +30-е сут выше медианы ассоциировано со статистически значимым улучшением выживаемости. Таким образом, алло-ТГСК от гаплоидентичного донора с $\alpha\beta$ -T-деплецией может быть куративной опцией у 45% детей с химиорезистентным ОМЛ и ассоциирована с низкой трансплантационной летальностью и вероятностью развития РТПХ. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ.

Ключевые слова: химиорезистентный острый миелоидный лейкоз, гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, $\alpha\beta$ -T-клеточная деплеция, иммунная реконституция

Шелихова Л.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 11–21.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-11-21

$\alpha\beta$ -T-cell-depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with chemorefractory acute myeloid leukemia

L.N. Shelikhova, M.A. Ilushina, K.V. Semiglazova, Zh.B. Shekhovtsova, D.A. Shashcheleva, R.D. Khismatullina, E.E. Kurnikova, D.S. Pershin, D.N. Balashov, S.A. Radygina, P.E. Trakhtman, I.I. Kalinina, Y.O. Muzalevskii, A.S. Kazachenok, V.V. Zaharova, V.V. Brilliantova, Yu.V. Olshanskaya, A.V. Panferova, E.A. Zerkalenskova, D.D. Baidildina, G.A. Novichkova, A.G. Romyantsev, A.A. Mascha, M.A. Maschan

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

Контактная информация:

Шелихова Л.Н., врач-гематолог, заведующая отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток № 1 НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: lnik1975@mail.ru

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Larisa N. Shelikhova, MD, hematologist, head of the hematopoietic stem cell transplantation department. Department of hematopoietic stem cell transplantation, Dmitriy 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: lnik1975@mail.ru

Primary refractory and relapsed refractory acute myeloid leukemia remains an unresolved problem in pediatric oncology. Children with AML who fail to achieve complete remission on high-dose cytarabine and anthracyclines have no chance for survival without allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. We evaluated the outcome of $\alpha\beta$ -T-cell-depleted haploidentical transplantation in a cohort of children with chemorefractory acute myeloid leukemia. Thirty-six patients with either primary refractory ($n = 14$) or relapsed refractory ($n = 22$) acute myeloid leukemia in active disease status received a transplantation from haploidentical donors. The preparative regimen included cytoreduction with fludarabine and cytarabine and subsequent treatment with treosulfan and either melphalan or thiophosphamide. Serotherapy consisted of antithymocyte globulin in 14 pts and targeted immunomodulation with tocilizumab +/- abatacept in 22 pts. Grafts were PBSCs engineered by TCR- $\alpha\beta$ /CD19 depletion. Posttransplant preemptive therapy included modified donor lymphocyte infusions with or without hypomethylating agents. Complete remission was achieved in 30 (83%) pts. The cumulative incidence of acute GVHD grade II–IV was 25%, and the cumulative incidence of chronic GVHD was 18%. Transplant-related mortality was 6%, and relapse incidence was 48%. Event-free survival was 46%, and overall survival was 41% at 2 years. Good early recovery of NK cells was associated with significantly improved survival and decreased relapse incidence. Our data suggest that $\alpha\beta$ -T-cell-depleted haploidentical HSCT provides a reasonable chance of cure in a cohort of children with chemorefractory acute myeloid leukemia and creates a solid basis for further improvement. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology.

Key words: chemorefractory acute myeloid leukemia, haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, $\alpha\beta$ -T-cell-depletion, immune recovery

Shelikhova L.N., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 11–21.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-11-21

Терапия первично-рефрактерных форм острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) и рефрактерных рецидивов по-прежнему представляет собой сложную, нерешенную задачу в детской онкогематологии. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – единственный излечивающий метод терапии химиорезистентных форм. Показатели выживаемости алло-ТГСК при рефрактерных формах ОМЛ, несмотря на использование миелоаблативных режимов кондиционирования, включая тотальное облучение тела, по данным литературы, варьируют от 9 до 44% [1, 2]. Большинство опубликованных данных представляют результаты ретроспективных исследований, основная проблема которых – искусственная селекция отдельных групп пациентов. При этом исторически доступ пациентов к технологии трансплантации был ограничен двумя факторами: необходимостью подбора HLA-совместимого донора и риском прогрессии заболевания, а также угрожающими жизни побочными эффектами трансплантации, включая токсичность высокодозной химиотерапии и иммунологическую токсичность (реакцию «трансплантата против хозяина»).

Разработанный в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России подход к выполнению алло-ТГСК на базе технологии иммуномагнитной деплеции нежелательных популяций лимфоцитов позволил в значительной степени решить эти проблемы. Данный метод терапии позволяет снизить риск трансплантационной смертности при выполнении ТГСК от гаплоидентичных доноров менее чем до 5%. Таким образом, выполнение процедуры ТГСК становится доступным всем нуждающимся, независимо от наличия в семье или регистре совместимого донора [3–8]. В литературе недостаточно данных, позволяющих с точностью определить, возможно ли при использовании гаплоидентичной трансплантации с $\alpha\beta$ -Т-клеточной деплецией достичь приемлемых

результатов выживаемости у пациентов с миелобластным лейкозом, трансплантированных в активной фазе заболевания, так как только несколько пациентов с химиорезистентным ОМЛ были включены в анализ в опубликованных работах [4].

В 2012–2016 годах в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России основным подходом к терапии для химиорезистентных ОМЛ было проведение алло-ТГСК от гаплоидентичного донора с деплецией $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов. В качестве терапевтической стратегии мы выбрали индукцию аплазии костного мозга с использованием флударабина/цитарабина и быструю инициацию треосульфана-содержащего режима кондиционирования аналогично режимам FLAMSA-RIC [9]. Тем пациентам, у которых были достигнуты приживление и полная ремиссия после проведения трансплантации, в дальнейшем проводили гипометилирующую химиотерапию в комбинации с инфузиями модифицированных донорских клеток памяти либо только инфузии донорских клеток памяти.

В данной работе представлены результаты ретроспективного одноцентрового исследования, в которое были включены 36 пациентов с химиорезистентным ОМЛ, получившие гаплоидентичную трансплантацию с деплецией $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С июня 2012 по сентябрь 2017 года на базе отделений ТГСК НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России 36 пациентам (19 девочек и 17 мальчиков) с химиорезистентным ОМЛ была проведена алло-ТГСК. Медиана возраста пациентов на момент ТГСК составила 9,6 (от 1 до 18) года; медиана наблюдения для выживших пациентов – 2,2 года. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ.

Статус заболевания и предшествующая терапия.

Для пациентов с первично-рефрактерными формами ОМЛ медиана времени от момента постановки диагноза до трансплантации составила 123 (от 57 до 224) дня; при рецидивах ОМЛ: от момента установления диагноза до момента рецидива – 11,3 (от 3,7 до 23) мес.; время от рецидива до трансплантации – 85 (от 27 до 123) дней.

Результаты цитогенетических и молекулярно-биологических исследований были доступны у

Таблица 1

Цитогенетические характеристики пациентов

Перестройки	Число пациентов, n
Моносомия 7 ± дополнительные	4
t(8;21)	3
t(10;11), KMT2A реаранжировка	4
t(9;11), KMT2A реаранжировка	3
t(11;19), KMT2A реаранжировка	1
FLT3 ITD	4
Другие	3
Комплексный кариотип	1
Неизвестный статус/неизвестная значимость*	10

* У 6 из 10 пациентов с невыявленными мутациями при стандартном цитогенетическом исследовании были выявлены от 1 до 6 клональных перестроек методом NGS панели.

Таблица 2

Основные характеристики пациентов и трансплантата

Характеристика	Параметр		Значение
Пациенты	Возраст на момент трансплантации, лет (интервал)		9,6 (1–18)
	Пол, М:Ж		17:19
Диагноз	Время от постановки диагноза до трансплантации*, дней (интервал)		94 (13–224)
	Цитогенетический прогноз	Благоприятный	3
		Промежуточный/неизвестный	17
		Неблагоприятный	16
	Статус заболевания	Первично-рефрактерный	14
		Рефрактерный рецидив	22
	Лейкемические бласты в КМ, %		39 (5–100)
Серотерапия	АТГ		14
	Без АТГ		22
Донор	Мать		22
	Отец		14
Трансплантат	NK-клетки		$28 \times 10^6/\text{kg}$
	$\gamma\delta$ -Т-клетки		$8 \times 10^6/\text{kg}$
	$\alpha\beta$ -Т-клетки		$12 \times 10^3/\text{kg}$
	CD19+ клетки		$61 \times 10^3/\text{kg}$
	CD34+ клетки		$9 \times 10^6/\text{kg}$
Несовпадение по KIR	Да		12
	Нет		24
Инфузия донорских лимфоцитов после ТГСК	Без ИДЛ		10**
	TCR $\alpha\beta$ -		7
	Клетки памяти		19

* В случае течения рефрактерного рецидива – интервал от рецидива до трансплантации; ** 10 пациентов не получали ИДП: 1 – в связи с первичным неприживлением; 4 – из-за прогрессии заболевания; 1 – из-за ранней смерти, не связанной с рецидивом; 4 – в связи РТПХ или ГЛГ.

26 пациентов: 16 из них отнесены к группе неблагоприятного прогноза; 7 – промежуточного и 3 – благоприятного прогноза в соответствии с международной классификацией [10]. Среди 10 пациентов без выявленных цитогенетических перестроек методом секвенирования нового поколения (NGS) в 6 случаях зафиксированы множественные клональные молекулярные aberrации. Детальная информация о генетических вариантах представлена в таблице 1. Все пациенты получили первую линию терапии в соответствии с актуальными протоколами лечения ОМЛ. Пациенты с рецидивами ОМЛ получили терапию по протоколу *Relapsed AML-2001* без применения Г-КСФ [11].

Химиорезистентную форму заболевания устанавливали при проведении морфологического исследования костного мозга при наличии более 5% лейкемических бластных клеток и подтверждали с помощью ИФТ и/или цитогенетических и/или молекулярных маркеров, по крайней мере, после двух курсов интенсивной химиотерапии, включающих как минимум один курс FLAM или FLAIda – флударабин, цитарабин и антрациклин (идарубицин или митоксантрон). Среднее содержание бластных клеток в костном мозге до начала циторедукции составляло 39% (от 5 до 100%). У 22 пациентов гаплоидентичными

донорами были матери, у 14 – отцы. Несовместимость по KIR-лигандам была представлена в 12 из 36 пар «донор–реципиент». Основные характеристики пациентов, доноров и трансплантатов представлены в таблице 2.

Режимы кондиционирования и состав трансплантата. Все пациенты получили циторедуктивный курс терапии, включающий флударабин в дозе 30 мг/м²/сут и цитарабин – 2000 мг/м²/сут в 1–5-й дни. Кондиционирование, содержащее треосульфан в качестве базового препарата, начиналось через 4 дня после завершения циторедукции; в качестве второго алкилирующего агента 21 пациент получил мелфалан, 14 – тиофосфамид.

Пять пациентов получили лошадиный антицимотитарный глобулин (ATGAM, Pfizer, Нью-Йорк, США); 9 – кроличий антицимотитарный глобулин (Thymoglobuline, Genzyme, Кембридж, Массачусетс). С июня 2015 года у 22 пациентов серотерапию антицимотитарным глобулином заменили на антицитокиновую терапию блокатором ИЛ-6 тоцилизумабом. С октября 2016 года к тоцилизумабу добавлен блокатор ко-стимуляторного сигнала абатацепт (n = 10). Схема режимов кондиционирования представлена в таблице 3.

Гемопоэтические стволовые клетки были получены путем проведения афереза мононуклеарной фракции периферической крови у гаплоидентичных доноров после стандартного режима мобилизации с

помощью Г-КСФ. В 12 случаях для достижения необходимой мобилизации стволовых периферических клеток был добавлен плериксафор.

αβ-T- и CD19-деплеция проведена с помощью аппарата *CliniMACS Plus* или *CliniMACS Prodigy* (Miltenyi Biotec, Bergish Gladbach, Германия) в соответствии с рекомендациями производителя. Состав трансплантата проанализирован в соответствии с протоколом производителя. Медиана показателей клеточного состава трансплантата: для αβ-T-клеток – 12 × 10³/кг; для CD34+ клеток – 8,5 × 10⁶/кг; для NK-клеток – 28,9 × 10⁶/кг; для γδ-T-клеток – 8,2 × 10⁶/кг; для CD19+ клеток – 61 × 10³/кг. В таблице 2 представлены основные характеристики доноров и трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток.

До 2015 года 5 пациентов с целью профилактики РТПХ получили такролимус в дозе 0,02 мг/кг/сут до +30-го дня; 2 пациента не получали специфической профилактики. С 2015 года у 29 пациентов профилактику РТПХ проводили с использованием бортезомиба – 1,3 мг/м²/сут, на -5, -2, +2 и +5-е сут от ТГСК. Дополнительно, с целью деплеции В-лимфоцитов, 29 пациентов получали также ритуксимаб в дозе 200 мг/м² на -1-е сут.

Противовирусную терапию проводили в упреждающем режиме, выполняя еженедельный вирусологический мониторинг: цитомегаловирус (ЦМВ), Эпштейна–Барр (ЭБВ), аденовирус (АДВ) в перифе-

Таблица 3

Схема режимов кондиционирования

Препарат	Дозировка	Дни																		
		-16	-15	-14	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	2	5
Флударабин	30 мг/м ²																			
Цитарабин	2000 мг/м ²																			
Треосульфан	14 г/м ²																			
Мелфалан	140 мг/м ²																			
АТГ (лошадиный)	25 мг/кг																			
Флударабин	30 мг/м ²																			
Цитарабин	2000 мг/м ²																			
Треосульфан	14 г/м ²																			
Тиотепа	300 мг/м ²																			
Бортезомиб	1,2 мг/м ²																			
АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг																			
Флударабин	30 мг/м ²																			
Цитарабин	2000 мг/м ²																			
Треосульфан	14 г/м ²																			
Тиотепа	300 мг/м ²																			
Бортезомиб	1,2 мг/м ²																			
Тоцилизумаб	8 мг/кг																			
Абатацепт	10 мг/кг																			

рической крови определяли методом количественной ПЦР. Противовирусную терапию ганцикловиром начинали после детекции ЦМВ-виремии > 500 коп./мл и продолжали в течение не менее 2 недель до получения двух отрицательных результатов. В случаях выявления ДНК ЭВВ с противовирусной целью использовали ритуксимаб при вирусной нагрузке более 10000 эквивалентов генома/мл в течение 2 недель подряд или при доказанном сопутствующем лимфо-пролиферативном синдроме.

Приживление нейтрофильного ростка регистрировали в первый из трех последовательных дней при уровне гранулоцитов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$, а приживление тромбоцитов – в первый из трех последовательных дней при уровне тромбоцитов более $20,0 \times 10^9/\text{л}$ без предшествующей трансфузии. Диагностику и стадирование острой РТПХ (о.РТПХ) и хронической РТПХ (хр.РТПХ) проводили в соответствии со стандартными критериями [12].

Инфузия донорских лимфоцитов. У всех пациентов с констатированным приживлением трансплантата, достигших клинико-гематологической ремиссии ($n = 30$), была запланирована инфузия модифицированных донорских лимфоцитов (ИДЛ), однако у 4 пациентов ИДЛ не проводили из-за течения о.РТПХ ($n = 3$) и вторичного гемофагоцитарного синдрома ($n = 1$).

Использовали два типа модифицированных донорских лимфоцитов: продукт $\alpha\beta$ -деплеции первичного трансплантата (первоначально аликвотированные и криоконсервированные) и CD45RA-деплементированные лимфоциты (Т-лимфоциты памяти), полученные из первичного продукта афереза либо после нестимулированного афереза. Семь пациентов получили в среднем по 3 (от 1 до 6) инфузии $\alpha\beta$ -деплементированных Т-клеток; медиана времени до проведения терапии – 44 (от 39 до 64) дня, среднее количество NK-клеток в продукте – $10 \times 10^6/\text{кг}$. С 2014 года часть пациентов получила инфузию CD45RA-деплементированных лимфоцитов в рамках пилотного исследования, результаты которого опубликованы ранее [13].

Девятнадцать пациентов получили в среднем 3 (от 1 до 3) инфузии CD45RA-деплементированных лимфоцитов; медиана времени до первого введения – 36 сут. Все ИДЛ выполняли после отмены иммуносупрессивной терапии. Мониторинг иммунореактивности проводили ежемесячно путем определения субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с использованием проточной цитометрии.

Посттрансплантационная химиотерапия. Для предотвращения рецидива основного заболевания в рамках клинического исследования пациенты, достигшие ремиссии, могли получать посттранс-

плантационную химиотерапию: 5-азациитидин (5-AZA) в дозе $35 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$, в 1–5-й дни, и бортезомиб – $1,3 \text{ мг}/\text{м}^2$, в 1 и 4-й дни.

Шестнадцать пациентов получили в среднем 3 (от 1 до 6) курса посттрансплантационной терапии. Среднее время до начала первого курса – 40 (от 33 до 99) дней. У 15 пациентов курсы химиотерапии проводили с ИДЛ – $\alpha\beta$ -Т-клеточным продуктом ($n = 3$) или клетками памяти ($n = 12$).

Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России в соответствии с Хельсинкской декларацией. Пациенты и/или их законные опекуны подписали информированное согласие на участие в этом исследовании.

Статистический анализ. Основное внимание в нашем анализе уделено общим результатам ТГСК и оценке влияния опубликованных ранее факторов на исход ТГСК при рефрактерном ОМЛ. Эти факторы включают: несовпадение донора и реципиента по комплексу KIR, ЦМВ-виремию, восстановление основных субпопуляций лимфоцитов на +30-е сут после ТГСК, посттрансплантационную терапию, первично-рефрактерное или рефрактерное течение после рецидива, первичный цитогенетический статус, степень поражения костного мозга перед трансплантацией, пол донора, возраст пациента, наличие острой или хронической РТПХ.

Посттрансплантационные факторы риска оценивали в когорте пациентов, которые достигли полной ремиссии на +30-е сут. Для выявления корреляции между течением хр.РТПХ и выживаемостью в анализ были включены только выжившие пациенты, у которых продолжительность ремиссии составляла более 2 мес., для оценки иммунореактивности и выживаемости – только пациенты с донорским приживлением на +30-е сут.

Конечные точки включали кумулятивную вероятность рецидивов/прогрессии (КБР), трансплантационную смертность (ТС), острую и хроническую РТПХ, бессобытийную выживаемость (БСВ) и общую выживаемость (ОВ). Событиями считали смерть от любой причины, рецидив или персистенцию лейкоэмических бластов, учитывая их при анализе БСВ. Распределение числовых данных между группами сравнивали с помощью U-теста Манна-Уитни; значения сравнивали с применением точного критерия Фишера. Трансплантационную смертность и рецидив/прогрессирование считали конкурирующими рисками и рассчитывали в соответствии с моделью конкурирующих рисков. Бессобытийную и общую выживаемость рассчитывали с помощью метода Каплан-Майера. Для статистического анализа использовали

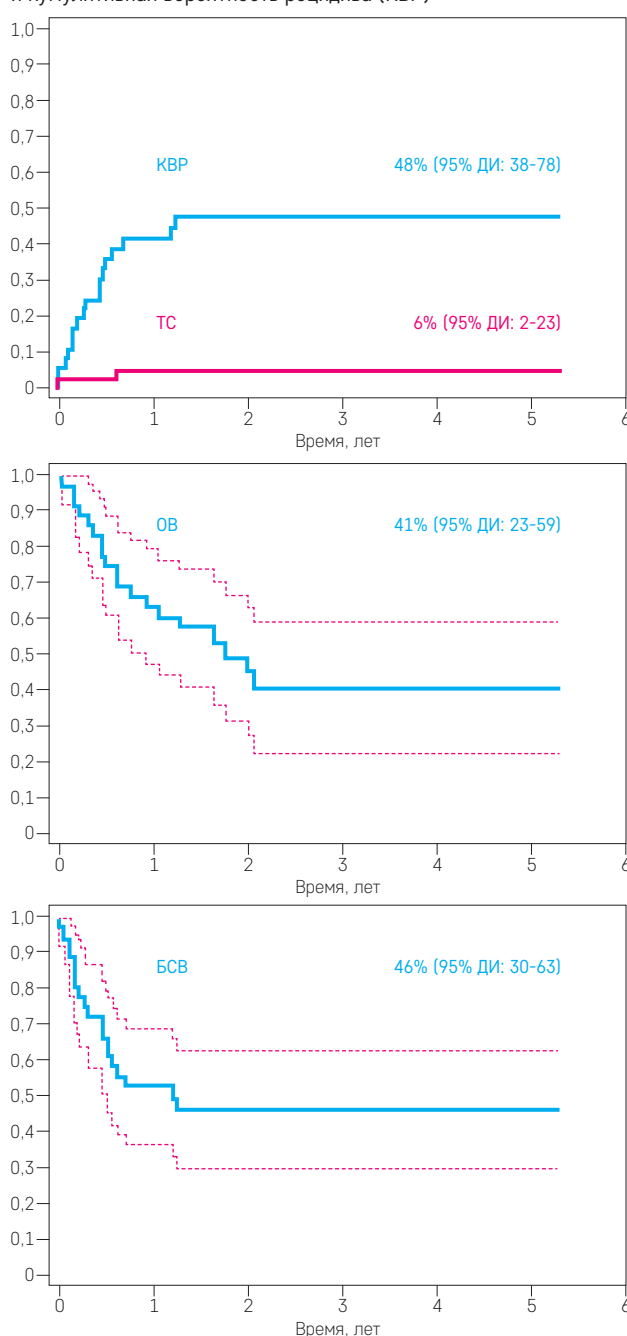
программное обеспечение XLSTAT (Addinsoft, Париж, Франция, 2017). Выжившие пациенты цензурированы датой последнего наблюдения (05.05.2018); медиана наблюдения для выживших пациентов – 2,2 года.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приживление трансплантата, острая и хроническая РТПХ. У 30 (83%) пациентов были зафиксированы приживление трансплантата, 100%-й донорский химеризм в костном мозге и клинико-гематологическая ремиссия на +30-е сут. Один пациент умер на

Рисунок 1

Показатели выживаемости: общая выживаемость (ОВ), бессобытийная выживаемость (БСВ), трансплантационная (ТС) и кумулятивная вероятность рецидива (КВР)



+14-е сут в связи с острым повреждением легких, связанным с приживлением. У 4 пациентов ремиссия не достигнута – эти пациенты умерли в связи с прогрессией заболевания. У одного пациента было зарегистрировано первичное неприживление трансплантата без признаков активного заболевания; после повторной ТГСК от неродственного донора этот пациент пребывает в длительной продолжающейся ремиссии. Среднее время приживления для нейтрофилов и тромбоцитов составило 13 и 14 дней соответственно.

Острая РТПХ II–IV степени была диагностирована у 9 пациентов в среднем на 38-й день от ТГСК; кумулятивный риск о.РТПХ II–IV степени составил 25% (95% ДИ: 14–44). У 3 пациентов развилась о.РТПХ III–IV степени. Кумулятивная частота РТПХ III–IV степени – 9% (95% ДИ: 3–27). Частота возникновения о.РТПХ статистически достоверно не различалась между теми, кто получал АТГ (35%; 95% ДИ: 17–72), и теми, кто получал тоцилизумаб +/- абатацепт (18%; 95% ДИ: 8–44); $\log\text{-rank } p = 0,23$.

Признаки экстенсивной хр.РТПХ развились у 6 пациентов в среднем на 128-й день после ТГСК. У 3 пациентов хр.РТПХ развилась после ИДЛ. Кумулятивная вероятность хр.РТПХ через 2 года составила 18% (95% ДИ: 9–37). Из 17 выживших пациентов один продолжает иммуносупрессивную терапию синергическим препаратом для контроля печеночной хр.РТПХ.

Трансплантат-ассоциированная смертность, рецидивы и выживаемость. Два пациента умерли по причинам, не связанным с основным заболеванием, на +14 и +223-и сут после ТГСК. Причиной смерти в одном случае стал острый респираторный дистресс-синдром, совпавший с приживлением; в другом – инфекционное осложнение на фоне течения хр.РТПХ. Кумулятивная частота трансплантационной смертности составила 6% (95% ДИ: 2–23). Прогрессия или рецидив ОМЛ развились у 16 пациентов на сроке 138 (от 30 до 454) дней после ТГСК. Кумулятивная частота рецидивов или прогрессирования через 2 года наблюдения составила 48% (95% ДИ: 38–78) во всей когорте. Бессобытийная и общая выживаемость через 2 года составили 46% (95% ДИ: 30–63) и 41% (95% ДИ: 23–59) соответственно. Основные результаты исследования приведены на рисунке 1.

Влияние ранней иммунореактивации и несовместимости по комплексу KIR. Одно из потенциальных преимуществ применения $\alpha\beta$ -Т-клеточной деплеции – ранняя иммунореактивация: восстановление естественных киллеров, $\gamma\delta$ - и $\alpha\beta$ -Т-клеток происходит раньше, чем при использовании технологии позитивной селекции CD34+ клеток [7, 14]. Мы оценили влияние раннего восстановления этих популяций лимфоцитов на основные исходы.

На +30-е сут у 29 человек абсолютные значения NK-клеток, $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -Т-клеток были доступны для проведения анализа. Пациентов ретроспективно разделили на группы в зависимости от восстановления каждой популяции лимфоцитов выше или ниже медианы. Медиана абсолютного количества для NK-клеток, $\alpha\beta$ - и $\gamma\delta$ -Т-клеток составляла 400/мм³, 35/мм³ и 76/мм³ соответственно. Восстановление NK-клеток выше медианы ассоциировано со статистически значимым улучшением выживаемости. Для пациентов с абсолютным количеством NK-клеток на

+ 30-е сут выше медианы 2-летние ОВ, БСВ и КВР составили 69% (95% ДИ: 46–91), 69% (95% ДИ: 46–91) и 31% (95% ДИ: 15–65), а среди пациентов с количеством NK-клеток ниже медианы 1-летняя ОВ, БСВ и КВР составляли 12% (95% ДИ: 0–44), 22% (95% ДИ: 1–44) и 71% (95% ДИ: 51–98); *log-rank* $p = 0,008$; 0,02 и *grey test* $p = 0,04$. Восстановление $\gamma\delta$ -Т-клеток выше медианы также сопровождалось тенденцией к улучшению ОВ – 64% (95% ДИ: 39–89) против 13% (95% ДИ: 0–36), *log-rank* $p = 0,09$, и статистически недостоверной разницей между 2-летней БСВ,

Таблица 4

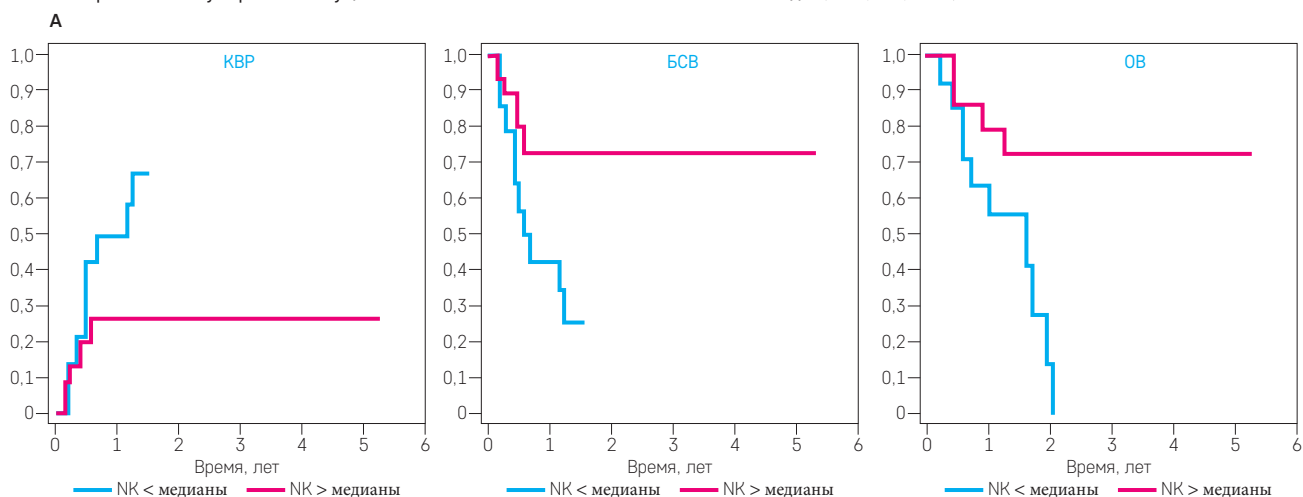
Корреляция между wybranными характеристиками пациентов и исходами трансплантации

Параметр	Корреляция между wybranными пре- и посттрансплантационными характеристиками пациентов и исходами трансплантации													
	Группа	Кол-во, n	КВР %	95% ДИ	p value	ТС %	95% ДИ	p value	БСВ %	95% ДИ	p value	ОВ %	95% ДИ	p value
Возраст пациента	> медианы	18	44	27–74	0,55	11	3–41	0,15	49	26–73	0,95	44	19–70	0,99
	< медианы	18	51	32–80		0	–		44	22–67		46	21–71	
Пол донора	М	14	29	13–65	0,046	0	–	0,07	57	31–83	0,236	48	15–81	0,36
	Ж	22	61	43–86		14	4–52		39	18–60		35	14–57	
Количество blasts, КМ	> медианы	18	28	13–59	0,02	11	3–41	0,15	61	38–83	0,11	57	32–83	0,17
	< медианы	18	68	49–94		0	–		32	10–54		28	5–50	
Цитогенетические данные (прогноз)	Благоприятный	3	33	7–100	0,25	0	–	0,32	67	13–100	0,87	67	13–100	0,52
	Промежуточный/неизвестный	17	37	19–69		12	3–43		44	22–66		40	12–69	
	неблагоприятный	16	64	43–93		0	–		45	17–72		33	8–58	
Несовместимость по KIR	Да	12	42	21–81	0,46	8	0–98	0,63	50	22–78	0,52	48	18–77	0,45
	Нет	24	51	34–76		4	0–34		44	25–65		38	15–61	
АТГ	Да	14	64	44–95	0,055	0	–	0,25	36	10–61	0,15	36	11–61	0,49
	Нет	22	38	22–65		9	2–34		53	32–75		44	19–70	
Бортезомиб	Да	29	38	63–100	0,01	0	–	0,49	54	36–73	0,025	50	30–70	0,13
	Нет	7	86	24–61		7	2–26		14	0–40		14	0–40	
Статус заболевания	Первично-рефрактерный	14	38	19–75	0,21	7	1–47	0,73	55	28–82	0,3	43	10–76	0,38
	Рефрактерный рецидив	22	55	37–80		5	0–100		41	20–62		37	16–69	
Содержание CD34+	> медианы	18	46	28–77	0,8	0	3–41	0,15	54	30–78	0,4	47	19–75	0,6
	< медианы	18	50	32–79		11	30–41		39	16–61		36	13–79	
хр.РТПХ	Да	6	0	–	0,03	17	3–99	0,05	83	53–100	0,2	83	53–100	0,19
	Нет	22	54	37–80		0	–		53	31–74		42	16–67	
о.РТПХ II-IV	Да	8	63	37–100	0,17	12	0–100	0,1	22	0–49	0,09	17	0–44	0,1
	Нет	22	38	22–66		0	–		54	35–74		49	27–70	
ЦМВ-вириемия	Да	15	54	36–81	0,66	5	0–35	0,82	53	28–79	0,66	53	28–78	0,71
	Нет	21	40	22–74		7	0–100		42	20–63		33	9–56	
Кол-во NK клеток, на 30-й день	> медианы	15	27	12–62	0,05	0	–	0,3	73	51–96	0,025	73	51–96	0,008
	< медианы	14	67	46–99		7	0–90		26	0–50		14	0–39	
Кол-во $\gamma\delta$ -Т-клеток, на 30-й день	> медианы	15	36	18–72	0,1	0	–	–	64	39–89	0,13	64	39–89	0,09
	< медианы	14	81	56–100		0	–		32	7–56		13	0–36	
Кол-во $\alpha\beta$ -Т-клеток, на 30-й день	> медианы	15	57	36–90	0,9	0	–	–	47	21–72	0,9	46	20–71	0,83
	< медианы	14	60	33–100		0	–		49	22–76		32	0–66	
Применение азацитидина после ТГСК	Да	16	62	43–91	0,07	0	–	0,29	37	14–61	0,14	33	7–58	0,35
	Нет	14	21	8–58		7	0–77		71	48–98		71	49–95	
ИДЛ с клетками памяти	Да	19	38	21–68	0,24	5	0–68	0,45	57	34–80	0,35	50	24–76	0,56
	Нет	11	56	33–96		0	–		44	13–74		38	6–70	

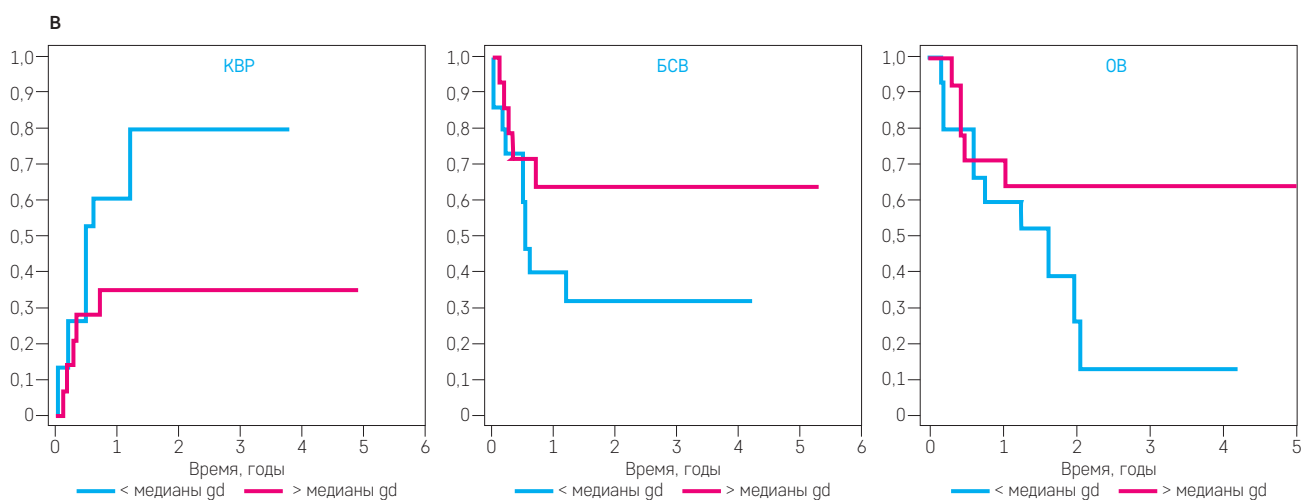
Примечание: КВР – Кумулятивная частота развития рецидива; ТС – трансплантат-ассоциированная смертность; БСВ – бессобытийная выживаемость; ОВ – общая выживаемость.

Рисунок 2

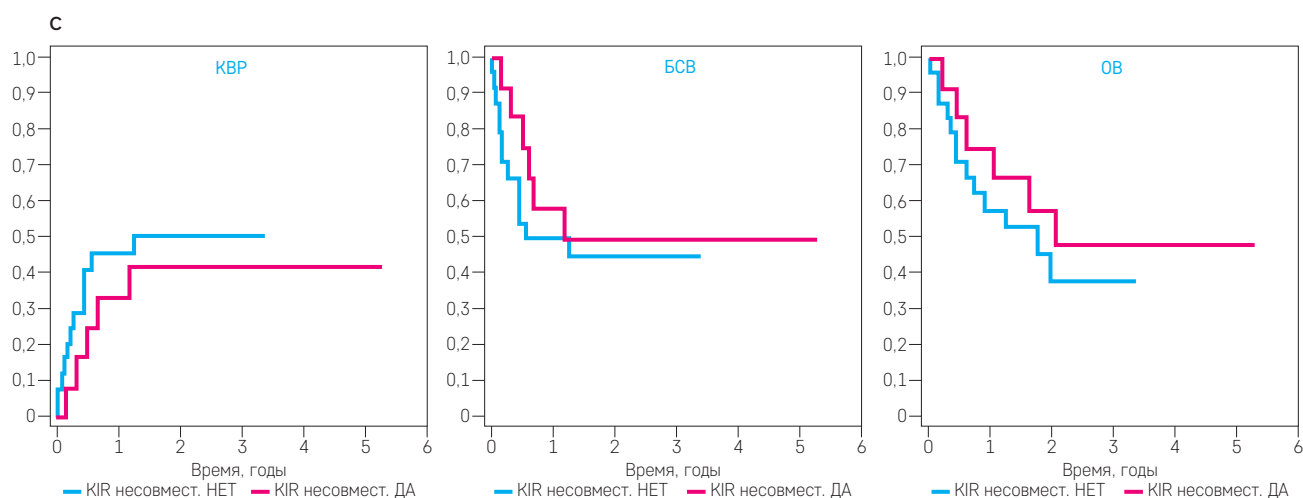
Влияние ранней иммунореконституции и несовместимости по KIR на основные исходы (КВР, ОВ, БСВ)



	n	КВР, %	интервал	p	БСВ, %	интервал	p	ОВ, %	интервал	p
NK > медианы	15	27	12–26	0,05	73	51–96	0,008	73	51–96	0,025
NK < медианы	14	67	46–99		26	0–50		14	0–39	



	n	КВР, %	интервал	p	БСВ, %	интервал	p	ОВ, %	интервал	p
Гамма/дельта Т > медианы	15	36	18–72	0,1	64	39–89	0,13	64	39–89	0,09
Гамма/дельта Т < медианы	14	81	56–100		32	7–56		13	0–36	



	n	КВР, %	интервал	p	БСВ, %	интервал	p	ОВ, %	интервал	p
KIR-несовместимость ДА	12	42	21–81	0,46	50	22–78	0,52	48	18–77	0,45
KIR-несовместимость НЕТ	24	51	34–76		44	25–65		38	15–61	

64% (95% ДИ: 39–89) против 32% (95% ДИ: 8–56) и КВР – 36% (95% ДИ: 18–72) против 81% (95% ДИ: 55–100). Восстановление $\alpha\beta$ -Т-клеток не было связано с какой-либо разницей в основных исходах. Предположительно, 12 пациентов имели несоответствие по комплексу KIR согласно лиганд-лиганд модели [16], не связанное с разницей в исследуемых исходах трансплантации. Взаимосвязь раннего восстановления лимфоцитов, несовпадение по комплексу KIR и основным исходам трансплантации показаны на рисунке 2 и в таблице 4.

Другие факторы риска. Среди оцениваемых факторов риска исходная цитогенетика, возраст пациента, инфекционный статус, первичное рефрактерное течение или рефрактерное течение рецидива, о.РТПХ и использование посттрансплантационной химиотерапии не коррелировали с частотой рецидивов и выживаемостью. Более высокое содержание лейкоэмических клеток в костном мозге парадоксально было связано с уменьшением частоты рецидивов. Использование бортезомиба ассоциировано со значительно меньшей частотой рецидивов и улучшением EFS, хотя число пациентов, не получавших бортезомиб, было низким. Использование доноров мужского пола, а также развитие хр.РТПХ, было связано со статистически достоверным снижением частоты рецидивов. Результаты анализа суммированы в таблице 4.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на то что алло-ТГСК – единственный вид терапии, который дает шанс излечения для пациентов с рефрактерным ОМЛ, доля пациентов с благоприятным долгосрочным исходом остается незначительной. В большинстве опубликованных литературных источников содержатся данные о значительной гетерогенности выбора доноров и используемых режимов кондиционирования. В некоторых статьях сообщается о влиянии на исходы трансплантации таких факторов, как интенсивность режима кондиционирования, возраст пациента, активность заболевания до ТГСК, острая и хроническая РТПХ, исходная цитогенетика и NK-аллореактивность для гаплоидентичных доноров [1, 2, 15].

В нашей работе представлены данные ретроспективного исследования в когорте детей с химиорезистентным ОМЛ, которые были трансплантированы от гаплоидентичного донора после $\alpha\beta$ -Т-деплеции трансплантата, предтрансплантационной циторедукции и треосульфан-содержащего кондиционирования. Степень вариабельности в когорте связана с развитием фармакологической профилактики РТПХ после трансплантации и использованием инфузии модифицированных донорских лимфоцитов и про-

филактической гипометилирующей химиотерапии.

По данным нашего исследования, применяемая тактика проведения алло-ТГСК от гаплоидентичного донора с $\alpha\beta$ -Т-деплецией позволяет добиться долгосрочной выживаемости в группе пациентов детского возраста с химиорезистентными ОМЛ. Так, 83% пациентов достигли полной ремиссии, а 47% оставались в ремиссии (медиана периода наблюдения – 2,2 года). Данный режим связан с низкими показателями о.РТПХ и хр.РТПХ, а также низкой трансплантационной летальностью – 6%. Эффективность терапии не зависла от возраста пациентов, исходной цитогенетики и активности лейкемии, в отличие от литературных данных [2]. Исторически трансплантат-ассоциированная смертность была серьезной проблемой, особенно среди подростков [2]. Куративный потенциал данной терапии, по-видимому, не зависит от индукции о.РТПХ, учитывая отсутствие корреляции о.РТПХ с показателями выживаемости. Отмечена тенденция к росту выживаемости и уменьшению частоты рецидивов у пациентов с хр.РТПХ, при этом абсолютное число таких пациентов невелико, а у 75% выживших никогда не наблюдалось признаков хр.РТПХ.

Технология $\alpha\beta$ -Т-клеточной деплеции была разработана с фокусом на антилейкемический потенциал NK-клеток и $\gamma\delta$ -Т-клеток [16, 18–20]. Ранняя экспансия и активация этих цитотоксических субпопуляций потенциально могут компенсировать недостаток аллореактивности обычных Т-лимфоцитов в противоопухолевом иммунитете. Более того, отсутствие сложного взаимодействия цитокинов, связанного с началом развития РТПХ, а также снижение частоты использования глюкокортикоидной терапии могут оказывать положительный эффект на антилейкемический потенциал NK- и $\gamma\delta$ -Т-клеток [17–20].

В ранней работе L. Ruggeri и соавт. показано, что NK-аллореактивность регулируется составом KIR-лигандов реципиента и донора и дает особое преимущество при гаплоидентичной Т-деплезированной трансплантации с использованием CD34+ селекции. Тем интереснее было отсутствие влияния прогнозируемой KIR-несовместимости на частоту рецидивов и выживаемость в исследуемой когорте, одновременно с этим мы видим корреляцию между ранним восстановлением NK-клеток, выживаемостью и частотой рецидивов. Одна из возможных причин этой находки состоит в том, что для зрелых NK-клеток, сохраняющихся в трансплантате после $\alpha\beta$ -Т-клеточной деплеции в условиях провоспалительного цитокинового окружения, несоответствие по KIR имеет меньшее значение для активации цитотоксичности, чем в случае *de novo* развивающихся NK-клеток после CD34+ селекции. В целом мы по-

лагаем, что результаты нашего исследования подтверждают роль НК-клеток в лечении рефрактерного ОМЛ и лягут в основу дополнительного изучения *in-vivo* или *ex-vivo* для улучшения функциональности НК-клеток [21, 22].

Важный предварительный вывод, также касающийся используемого режима ТГСК, заключается в том, что замена АТГ на комбинацию антагониста IL-6 и блокатора ко-стимуляции не связана с повышенным риском неприживления трансплантата или РТПХ. Учитывая непредсказуемое действие циркулирующих поликлональных антител АТГ на популяцию НК- и $\gamma\delta$ -Т-клеток трансплантата, препаратами выбора стали тоцилизумаб и абатацепт. Данное решение было основано на опубликованных международных данных, показавших активность тоцилизумаба и абатацепта в профилактике РТПХ [23, 24]. Мы предполагаем также, что блокирование IL-6 пути и передачи сигнала CD28 имеют наименьшее значение для активации и функционирования НК-клеток. Если это открытие подтвердится в последующем исследовании, инициированном нашей группой и зарегистрированном под номером #NCT02942173, то появится уникальная возможность для использования агентов, усиливающих активность НК- и/или $\gamma\delta$ -Т-клеток сразу после приживления – это оптимальный срок для применения иммунотерапии, точка максимального уменьшения опухоли и одновременной деплеции иммуносупрессивных клеточных популяций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Алло-ТГСК от гаплоидентичного донора с $\alpha\beta$ -Т-деплецией позволяет достигать долгосрочных ремиссий, а возможно, и выздоровления у 45% пациентов детского возраста с химиорезистентным ОМЛ и ассоциирована с низкими трансплантационной летальностью и вероятностью развития РТПХ. Сохраняющийся риск прогрессии и рецидива заболевания требует поиска новых подходов к терапии и ТГСК данных форм лейкемии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Shelihova L.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-5630>
 Ilushina M.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7652-7704>
 Semiglazova K.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8148-6310>
 Shekhovtsova Zh.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9912-6572>
 Shasheleva D.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5641-8567>
 Khismatullina R.D. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5618-7159>
 Kurnikova E.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4767-5382>
 Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>
 Radygina S.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7696-1153>
 Trakhtman P.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0231-1617>
 Kalinina I.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0813-5626>
 Muzalevskii Y.O. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3513-8299>
 Kazachenok A.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0497-9175>
 Zaharova V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5949-5317>
 Brilliantova V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0079-7761>
 Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>
 Panferova A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8580-3499>
 Zerkalenskaya E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5828>
 Baidildina D.D. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7130-8596>
 Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
 Rumiantsev A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1643-5960>
 Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
 Maschan M.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Литература

1. Bunin N.J., Davies S.M., Aplenc R., Camitta B.M., DeSantes K.B., Goyal R.K., et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with acute myeloid leukemia beyond first remission or refractory to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2008 Sep 10; 26 (26): 4326–32.
2. O'Hare P., Lucchini G., Cummins M., Veys P., Potter M., Lawson S., et al. Allogeneic stem cell transplantation for refractory acute myeloid leukemia in pediatric patients: the UK experience. *Bone Marrow Transplant* 2017 Jun; 52 (6): 825–31.
3. Balashov D., Shcherbina A., Maschan M., Trakhtman P., Skvortsova Y., Shelikhova L., et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCR α and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015 Nov; 21 (11): 1955–62.
4. Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M., Kurnikova E., Boyakova E., Balashov D., et al. TCR- α / β and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2016 May; 51 (5): 668–74.
5. Bertina A., Merli P., Rutella S., Pagliara D., Bernardo M.E., Masetti R., et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of α and β T and B cells in children with nonmalignant disorders. *Blood* 2014 Jul 31; 124 (5): 822–6.
6. Locatelli F., Merli P., Pagliara D., Li Pira G., Falco M., Pende D., et al. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after

- alphabeta T-cell and B-cell depletion. *Blood* 2017 Aug 3; 130 (5): 677–85.
7. Lang P., Feuchtinger T., Teltschik H.M., Schwinger W., Schlegel P., Pfeiffer M., et al. Improved immune recovery after transplantation of TCRalphabeta/CD19-depleted allografts from haploidentical donors in pediatric patients. *Bone Marrow Transplant* 2015 Jun; 50 (Suppl 2): S6–10.
 8. Jacoby E., Varda-Bloom N., Goldstein G., Hutt D., Churi C., Vernitsky H., et al. Comparison of two cytoreductive regimens for alphabeta-T-cell-depleted haploidentical HSCT in pediatric malignancies: Improved engraftment and outcome with TBI-based regimen. *Pediatr Blood Cancer* 2018 Feb; 65 (2).
 9. Schmid C., Schleuning M., Hentrich M., Markl G.E., Gerbitz A., Tischer J., et al. High antileukemic efficacy of an intermediate intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant* 2008 Apr; 41 (8): 721–7.
 10. Creutzig U., van den Heuvel-Eibrink M.M., Gibson B., Dworzak M.N., Adachi S., de Bont E., et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012 Oct 18; 120 (16): 3187–205.
 11. Kaspers G.J., Zimmermann M., Reinhardt D., Gibson B.E., Tamminga R.Y., Aleinikova O., et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2013 Feb 10; 31 (5): 599–607.
 12. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., Klingemann H.G., Beatty P., Hows J., et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone marrow transplantation* 1995 Jun; 15 (6): 825–8.
 13. Maschan M., Blagov S., Shelikova L., Shekhovtsova Z., Balashov D., Starichkova J., et al. Low-dose donor memory T-cell infusion after TCR alpha/beta depleted unrelated and haploidentical transplantation: results of a pilot trial. *Bone Marrow Transplant* 2018 Mar; 53 (3): 264–73.
 14. Bertaina A., Zorzoli A., Petretto A., Barbarito G., Inglese E., Merli P., et al. Zoledronic acid boosts gammadelta T-cell activity in children receiving alphabeta(+) T and CD19(+) cell-depleted grafts from an HLA-haplo-identical donor. *Oncoimmunology* 2017; 6 (2): e1216291.
 15. Nemecek E.R., Gooley T.A., Woolfrey A.E., Carpenter P.A., Matthews D.C., Sanders J.E. Outcome of allogeneic bone marrow transplantation for children with advanced acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004 Nov; 34 (9): 799–806.
 16. Ruggeri L., Capanni M., Urbani E., Perruccio K., Shlomchik W.D., Tosti A., et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002 Mar 15; 295 (5562): 2097–100.
 17. Handgretinger R. New approaches to graft engineering for haploidentical bone marrow transplantation. *Semin Oncol* 2012 Dec; 39 (6): 664–73.
 18. Handgretinger R., Schilbach K. The potential role of gammadelta T cells after allogeneic HCT for leukemia. *Blood* 2018 Mar 8; 131 (10): 1063–72.
 19. Handgretinger R., Lang P., Andre M.C. Exploitation of natural killer cells for the treatment of acute leukemia. *Blood* 2016 Jun 30; 127 (26): 3341–9.
 20. Chaleff S., Otto M., Barfield R.C., Leimig T., Iyengar R., Martin J., et al. A large-scale method for the selective depletion of alphabeta T-lymphocytes from PBSC for allogeneic transplantation. *Cytotherapy* 2007; 9 (8): 746–54.
 21. Romee R., Rosario M., Berrien-Elliott M.M., Wagner J.A., Jewell B.A., Schappe T., et al. Cytokine-induced memory-like natural killer cells exhibit enhanced responses against myeloid leukemia. *Sci Transl Med* 2016 Sep 21; 8 (357): 357ra123.
 22. Romee R., Cooley S., Berrien-Elliott M.M., Westervelt P., Verneris M.R., Wagner J.E., et al. First-in-human phase 1 clinical study of the IL-15 superagonist complex ALT-803 to treat relapse after transplantation. *Blood* 2018 Jun 7; 131 (23): 2515–27.
 23. Kennedy G.A., Varelias A., Vuckovic S., Le Texier L., Gartlan K.H., Zhang P., et al. Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2014 Dec; 15 (13): 1451–9.
 24. Koura D.T., Horan J.T., Langston A.A., Qayed M., Mehta A., Khoury H.J., et al. In vivo T-cell costimulation blockade with abatacept for acute graft-versus-host disease prevention: a first-in-disease trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013 Nov; 19 (11): 1638–49.

Оценка эффективности использования абатацепта для профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина» после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с незлокачественными заболеваниями

С.А. Радыгина, А.П. Васильева, С.Н. Козловская, И.П. Шипицына, А.М. Лившиц, Е.И. Гутовская, Л.Н. Шелихова, Д.Н. Балашов

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

Контактная информация:

Радыгина Светлана Анатольевна, врач-гематолог отделения ТГСК № 2 НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1. E-mail: ra-svet-7@yandex.ru

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – одно из наиболее значимых осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Абатацепт представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из двух компонентов – внеклеточного домена CTLA4 человека и модифицированного Fc фрагмента IgG1. Связываясь с CD80/CD86, он блокирует костимуляторный сигнал с антигенпрезентирующей клетки на CD28 Т-лимфоцита и предотвращает его активацию. Таким образом, применение абатацепта может влиять на ранний этап патогенеза острой РТПХ. Цель исследования – изучение эффективности и безопасности применения абатацепта в качестве дополнительного иммуносупрессивного агента в стандартных для клиники протоколах профилактики острой РТПХ у пациентов с незлокачественными заболеваниями. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ (протокол № 9/2013 от 01.10.2013). С 2013 по 2018 год в исследование были включены 62 пациента; в 30 случаях в качестве дополнительного препарата использовали абатацепт, включенный в стандартный протокол профилактики РТПХ. При анализе эффективности абатацепта для профилактики острой РТПХ в исследуемой группе ($n = 30$) продемонстрированы значительные его преимущества ($p = 0,018$) по сравнению с контрольной группой ($n = 32$). При стратификации пациентов в зависимости от технологии подготовки трансплантата в группе пациентов, которым проводили $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ деплецию трансплантата, данных об эффективности абатацепта не получено ($p = 0,28$). При применении неманипулированного трансплантата ($n = 23$) преимущества использования абатацепта имели статистически достоверную значимость ($p = 0,024$). Абатацепт можно рекомендовать для включения в режимы профилактики РТПХ в качестве дополнительного агента при аллогенной ТГСК у пациентов с незлокачественными заболеваниями.

Ключевые слова: реакция «трансплантат против хозяина», абатацепт, профилактика, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Радыгина С.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 22–29. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-22-29

© 2019 by NMRC PHOI

Evaluation of abatacept for GVHD prophylaxis in patients with non-malignant diseases after hematopoietic stem cell transplantation

S.A. Radygina, A.P. Vasilieva, S.N. Kozlovskaya, I.P. Shipitsyna, A.M. Livshits, E.I. Gutovskaya, L.N. Shelikhova, D.N. Balashov

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

Graft-versus-host diseases (GVHD) is one of most significant complication after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (HSCT). T-cell activation is a major stage in the GVHD pathogenesis. T-cells require 2 signals for activation: cognate antigen/MHC binding T-cell receptors and positive costimulatory signals from antigen-presenting cells (APC). The predominant positive costimulatory signal to human CD4 T0-cells comes through the CD28 receptor. This signal can be blocked by fusion proteins (such as CTLA4-Ig). Abatacept is a soluble fusion protein, which links the extracellular domain of human CTLA-4 to the modified Fc portion of human IgG1. We present results of single-center prospective randomized study to evaluate the efficacy of adding abatacept to the GVHD prophylaxis protocol after hemopoietic stem cell transplantation in

Correspondence:

Svetlana A. Radygina, MD, hematologist, Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department of Dmitriy 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: ra-svet-7@yandex.ru

patients with non-malignant diseases. Study was approved by Ethics Committee and Scientific Council of the Institute (protocol # 9/2013 from 01.10.2013). During 4 years we included 62 patients, 30 of them received abatacept as additional agent. Cumulative incidence of acute GVHD was significantly lower in this group in compare with control group ($p = 0,018$). When we stratified patients in dependents of graft processing technology, we did not see any advantages of abatacept in patients after transplantation with $TCR\alpha\beta^+/CD19^+$ graft depletion. However, after HSCT with non-manipulated graft the abatacept showed significant efficacy in aGVHD prophylaxis compared with control group ($p = 0,024$). Abatacept can be recommended as effective additional agent for GVHD prophylaxis after allogeneic HSCT in patients with non-malignant diseases.

Key words: *graft-versus-host disease, Abatacept, prophylaxis, hematopoietic stem cells transplantation*

Radygina S.A., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 22–29.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-22-29

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) все чаще применяется для лечения многих заболеваний. Несмотря на значительный прогресс в этой области, а именно – снижение негематологической токсичности кондиционирования, улучшение сопроводительной терапии, появление новых методов подготовки трансплантата, проблема такого осложнения, как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), по-прежнему актуальна. Острая РТПХ развивается вследствие иммунологического конфликта между зрелыми донорскими Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками (АПК) реципиента, что приводит к глубокой иммунной дисрегуляции, системному воспалению и повреждению различных органов и тканей. Типичные органы-мишени – кожа, желудочно-кишечный тракт и печень [1]. Вероятность развития острой РТПХ зависит от многих факторов – возраста пациента, основного заболевания, типа донора и степени его HLA-совместимости с реципиентом, вида трансплантата, режимов кондиционирования и методов профилактики РТПХ [2]. Тяжелые формы данного осложнения нередко плохо поддаются лечению и ассоциируются с плохим прогнозом: долгосрочная выживаемость при острой РТПХ III стадии составляет 25%, при IV стадии – всего 5% [3]. Хронизация тяжелых форм острой РТПХ и ассоциированные с этим проблемы часто становятся причинами значительного снижения качества жизни у пациентов в отдаленном периоде после ТГСК. В связи с этим вопрос эффективной профилактики данного осложнения чрезвычайно актуален.

В патогенезе острой РТПХ ключевую роль играет активация Т-лимфоцитов посредством сигнальных механизмов (стимуляторных и костимуляторных сигналов) АПК [4, 5]. Стимуляторный сигнал реализуется за счет взаимодействия Т-клеточных рецепторов с молекулами главного комплекса гистосовместимости, экспрессирующимися на мембране АПК, а костимуляторный сигнал – за счет взаимодействия костимулирующих рецепторов на Т-клетках и соответствующих лигандов на АПК. Один из важных костимуляторных сигналов является результа-

том взаимодействия $CD80^+/CD86^+$ на АПК и $CD28^+$ на Т-лимфоцитах. При этом если $CD28^+$ постоянно экспрессируется на наивных $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клетках, то $CD80^+$ и $CD86^+$ – после стимуляции АПК. При наличии обоих сигналов Т-лимфоциты подвергаются пролиферации и синтезируют цитокины, которые в свою очередь активируют другие клетки иммунной системы, прежде всего макрофаги. В отсутствие костимуляторного сигнала Т-лимфоциты теряют способность эффективно «отвечать» на антигенные стимулы и подвергаются апоптозу [6–8].

Наряду с активирующими существуют молекулы, передающие ингибиторный сигнал, их уровень экспрессии меняется на разных стадиях созревания клеток. Со временем на поверхности активированных лимфоцитов начинается экспрессия молекулы CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*), которая конкурирует с $CD28^+$ за связывание с $CD80^+/CD86^+$, подавляя активацию лимфоцитов. CTLA4 экспрессируется после активации АПК и взаимодействует с $CD80^+/CD86^+$ с гораздо более высокой авидностью (примерно в 500–2500 раз выше), чем $CD28^+$, и в результате ингибирует костимуляцию лимфоцитов. CTLA4 рассматривается как негативный регуляторный рецептор, который играет важную роль в ограничении неконтролируемой активации Т-клеток в процессе иммунного ответа [9, 10].

Абатацепт представляет собой растворимую гибридную белковую молекулу, состоящую из двух компонентов – внеклеточного домена CTLA4 человека и модифицированного Fc ($CH2$ - и $CH3$ -области)-фрагмента IgG1 [11]. Как и нативный CTLA4, этот белок блокирует активацию Т-клеток с более высокой авидностью к $CD80^+/CD86^+$, чем $CD28^+$. Модификация Fc-фрагмента обеспечивает низкую способность абатацепта индуцировать комплемент-зависимые и антителозависимые клеточные цитотоксические реакции.

Впервые безопасность и эффективность применения абатацепта при ТГСК были продемонстрированы в исследовании, проведенном в *Emory University Hospital* (Атланта, США) [12]. Опубликованы предварительные результаты II фазы мультицентро-

вого исследования использования четырех введений абатацепта в дозе 10 мг/кг на -1,+5,+14,+28-е сутки в комбинации со стандартной двухкомпонентной иммуносупрессивной профилактикой (комбинация блокаторов кальциневрина и метотрексата). В исследовании участвовали 49 пациентов, получивших трансплантацию от 7/8 HLA-совместимых неродственных доноров; было отмечено снижение кумулятивной вероятности острой РТПХ II–IV стадии до 2,3%; в контрольной группе – 30% [13].

Имеются данные об успешном применении абатацепта для лечения стероид-рефрактерной РТПХ у детей, а также об использовании данного препарата при гаплоидентичной ТГСК у пациентов с апластической анемией [14].

В настоящей работе представлены результаты II фазы моноцентрового исследования, посвященного оценке эффективности и безопасности применения абатацепта у детей после алло-ТГСК [15].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (протокол № 9/2013 от 01.10.2013). С ноября 2013 по апрель 2018 года в НМИЦ ДГОИ проведено моноцентровое проспективное рандомизированное исследование по изучению эффективности и безопасности использования абатацепта для профилактики острой РТПХ у пациентов с незлокачественными заболеваниями. В исследование были включены 62 пациента в возрасте от 2 мес. до 23 лет (медиана – 7 лет). Распределение по полу: 43 мальчика и 19 девочек (2,2:1). Диагноз «приобретенная апластическая анемия» имели 27 пациентов; амегакариоцитарная тромбоцитопения – 1; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – 3; анемия Фанкони – 4; врожденный дискератоз – 1; врожденная нейтропения – 1; тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) – 2; синдром Ниймеген – 4; хроническая гранулематозная болезнь – 3; синдром Чедиака Хигаси – 1; IPEX (X-сцепленный синдром иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатии) – 1; первичный комбинированный иммунодефицит неуточненный – 2; синдром Вискотта–Олдрича – 6; синдром Мак-Кьюсика – 1; дефицит STAT1 – 1; гипер-IgM синдром (дефицит CD40L) – 4 пациента.

В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток у 22 пациентов использовали костный мозг от неродственного ($n = 2$) или родственного полностью HLA-совместимого ($n = 20$) донора. У 39 пациентов использовали периферические стволовые клетки (ПСКК) от родственного гаплоидентичного ($n = 4$), родственного 9/10 совместимого

($n = 2$) или неродственного (9/10, $n = 3$; 10/10, $n = 30$) донора.

Всем пациентам проводили режимы кондиционирования со сниженной токсичностью в составе: треоосульфат – 42 мг/м², мельфалан – 140 мг/м², флударабин – 150 мг/м² ($n = 12$); треоосульфат – 36–42 мг/м², флударабин – 150 мг/м² ($n = 13$); циклофосфан – 100 мг/кг, флударабин – 150 мг/м² + ТАО – 2–6 Гр ($n = 17$); циклофосфан – 40 мг/кг, бусульфат – 4 мг/кг, флударабин – 150 мг/м² ($n = 4$); бусульфат – 4 мг/кг, флударабин – 100 мг/м² ($n = 3$).

В качестве серотерапии 25 пациентов получили АТГАМ в дозе 100 мг/кг (*Pharmacia & Upjohn Company*, США); 30 пациентов – тимоглобулин в дозе 5–14 мг/кг (*Genzyme*, Франция); двум пациентам с ТКИН (с синдромом Оменна) проводили терапию алемтузумабом в дозе 1 мг/кг.

Для профилактики посттрансплантационного ЭБВ-ассоциированного лимфопролиферативного синдрома 30 пациентов на -1-й день получили ритуксимаб в дозе 100 мг/м².

Помимо иммуносупрессивной терапии, с целью профилактики РТПХ 38 пациентам проводили TCR $\alpha\beta$ +CD19+ деплецию трансплантата с помощью иммуномагнитного метода (*Miltenyi Biotec*, *Bergisch Gladbach*, Германия). В качестве источника ГСК в этой когорте использовали периферическую кровь. Данную технологию применяли для ТГСК от HLA-совместимого неродственного ($n = 36$), гаплоидентичного ($n = 2$) или 9/10-HLA-совместимого родственного ($n = 2$) донора. В остальных случаях ($n = 24$) использовали неманипулированный трансплантат: костный мозг от родственного ($n = 21$) или неродственного ($n = 2$) донора, а также стволовые клетки периферической крови от неродственного донора ($n = 1$).

В день начала кондиционирования проводили рандомизацию пациентов в контрольную («Абатацепт минус») или исследовательскую («Абатацепт плюс») группу – слепым методом с помощью таблиц, сформированных генератором случайных чисел. Медикаментозную профилактику острой РТПХ в контрольной группе выполняли в соответствии с имеющимся в клинике протоколом. В исследовательской группе пациенты в качестве дополнительного препарата получали абатацепт в дозе 10 мг/кг на -1, +5, +14 и +28-й дни. Подробные схемы профилактики РТПХ в контрольной и исследовательской группах представлены в таблице.

Основной задачей данного исследования был сравнительный анализ частоты развития острой РТПХ в контрольной и исследуемой группах, в том числе со стратификацией на дополнительные группы: пациенты, у которых проводили иммуномагнитную подготовку трансплантата (TCR $\alpha\beta$ +CD19+ деплеция), и реципиенты неманипулированного трансплантата.

Таблица

Режимы профилактики РТПХ в исследовательской («Абатацепт плюс») и контрольной («Абатацепт минус») группах

Группа	Кол-во, n	Подготовка трансплантата		Профилактика РТПХ	
		TCRab/CD19 деплеция, n	неманипулированный трансплантат, n	схема	TCRab/CD19 деплеция, n (неманипулированный трансплантат, n)
Контрольная («Абатацепт минус»)	30	18	12	Циклоспорин (Такролимус), ММФ*	1 (8)
				Циклоспорин (Такролимус), МТХ**	11 (4)
				Такролимус	5
Исследовательская («Абатацепт плюс»)	32	20	12	Циклоспорин (Такролимус), МТХ**, Абатацепт	18 (2)
				Циклоспорин (Такролимус), Абатацепт	1 (9)
				ММФ*, МТХ**, Абатацепт	1 (1)

* ММФ – микофенолата мофетил; ** МТХ в дозе 5 мг/м² +1, +3, +6 дни.

Статистическая обработка данных произведена с помощью программы XLSTAT 2016 (Addinsoft, Франция). Точками, ограничивающими анализ, были даты отторжения/неприживания трансплантата или смерти пациента и 180 дней после ТГСК для живых пациентов с функционирующими трансплантатами. Вероятность общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) оценивали по методу Каплана–Майера; вероятность развития острой РТПХ – с помощью метода кумулятивной вероятности с указанием 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). При оценке достоверности различий использовали порог значений для $p < 0,05$. Расчетным периодом для анализа выживаемости являлся весь период наблюдения. При оценке кумулятивной вероятности острой РТПХ и развития тяжелых инфекций максимальный период наблюдения за пациентами ограничивался 6 месяцами после ТГСК, что связано с особенностями актуального временного периода возникновения этой группы осложнений и, как следствие, отсутствием необходимости анализа на более поздних стадиях. Для анализа учитывалась острая РТПХ II–IV стадии. Стадирование острой РТПХ проводили по *Seattle*-критериям [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С ноября 2013 по апрель 2018 года в исследование были включены 62 пациента. Медиана наблюдения составила 42 мес. (интерквартильная широта – 30–43 мес.). Медиана приживления трансплантата – 16 дней (10–31 день). У одного пациента констатировано первичное неприживание трансплантата (доказанные HLA-антитела). Количество CD34+ клеток в трансплантате составляло в среднем $10,04 \times 10^6/\text{кг}$ (минимум – $2,93 \times 10^6/\text{кг}$, максимум – $23 \times 10^6/\text{кг}$); количество ядросодержащих клеток –

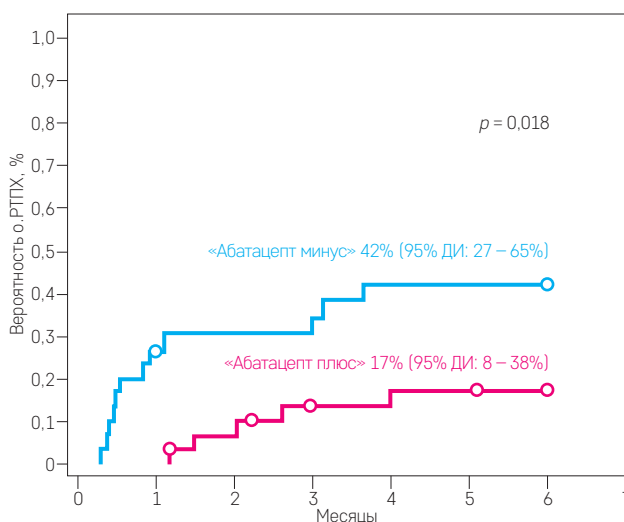
$6,47 \times 10^8/\text{кг}$ (минимум – $2,80 \times 10^8/\text{кг}$, максимум – $26,34 \times 10^8/\text{кг}$).

Кумулятивная вероятность острой РТПХ II–IV стадии в исследовании составила 30% (95% ДИ: 15–50%). Из 17 пациентов, развивших данное осложнение, в 15 случаях была зарегистрирована II его стадия с хорошим ответом на терапию 1-й линии. Лишь у одного пациента с 3-й степенью кожного поражения была отмечена прогрессия на 1-й линии терапии, связанная со стероид-рефрактерностью. У 2 пациентов развилась острая РТПХ III–IV стадии с поражением кишечника, печени и кожи.

При сравнительной оценке в исследовательской группе зарегистрировано статистически достоверное снижение частоты развития острой РТПХ II–IV стадии – 17% (95% ДИ: 8–38%); в контрольной группе – 42% (95% ДИ: 27–65%; $p = 0,018$) (рисунок 1).

Рисунок 1

Кумулятивная вероятность развития острой РТПХ II–IV стадии у пациентов в контрольной (42%; 95% ДИ: 27–65%) и исследовательской (17%; 95% ДИ: 8–38%) группах демонстрирует статистически достоверную разницу ($p = 0,018$)



Отметим, что в группе «Абатацепт плюс» зарегистрировано всего 5 (15,6%) случаев острой РТПХ, причем у 4 пациентов – II стадия с хорошим ответом на 1-ю линию терапии. У одного из 4 пациентов в этой группе был отмечен поздний дебют острой РТПХ (на +120-е сутки) с прогрессией в хроническую форму. В связи с тем, что этому пациенту проводили трансфузии донорских лимфоцитов, ассоциированные с клинической ситуацией, сложно интерпретировать причинно-следственную связь развития РТПХ в данном клиническом случае. Лишь у одного пациента в исследовательской группе зарегистрирована РТПХ IV стадии, однако выполнение протокола у этого пациента было осложнено из-за непереносимости блокаторов кальциневрина, что не позволило ему обеспечить полноценную трехкомпонентную терапию, предусмотренную протоколом.

В контрольной группе «Абатацепт минус» острая РТПХ развилась у 12 (40%) пациентов, причем в 11 случаях отмечена РТПХ II стадии, а у одного пациента – острая РТПХ IV стадии с поражением печени и кишечника.

При стратификации пациентов в зависимости от наличия или отсутствия процессинга трансплантата были получены следующие данные. В группе пациентов, получивших трансплантацию с TCR $\alpha\beta$ +/CD19+ деплецией, кумулятивная вероятность острой РТПХ II–IV стадии составила 24% (95% ДИ: 13–45%) без достоверных различий в контрольной и исследовательской группах ($p = 0,28$) (рисунок 2); а в группе пациентов, получивших неманипулированный трансплантат, – 29% (95% ДИ: 16–55%). При этом получена достоверная разница ($p = 0,024$) между пациентами контрольной («Абатацепт минус») и исследова-

тельской («Абатацепт плюс») групп – 53% (95% ДИ: 30–95%) и 8% (95% ДИ: 1–54%) соответственно (рисунок 3). Общая выживаемость в течение периода наблюдения составила 81% (95% ДИ: 72–92%). Достоверной разницы в контрольной и исследовательской группах не получено (82 и 78%; $p = 0,57$) (рисунок 4). Бессобытийная выживаемость составила 76 и 69% в контрольной и исследовательской группах соответственно (рисунок 5), также без получения достоверной разницы ($p = 0,5$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На сегодняшний день ТГСК – технология, эффективно используемая для лечения целого ряда онкологических, гематологических заболеваний и врожденных синдромов. Несмотря на значительные успехи в развитии данной технологии и совершенствующиеся методы контроля РТПХ, это осложнение по-прежнему остается одной из значимых проблем при некоторых вариантах ТГСК.

Интерес к абатацепту не случаен. Действительно, механизм активности основного арсенала иммуносупрессивных препаратов, используемых для профилактики РТПХ, основан на подавлении пролиферации Т-клеточной активации после ее взаимодействия с АПК либо на более поздней стадии. Привлекательность абатацепта обусловлена возможностью получения эффекта в более ранней фазе патогенеза, а именно предотвращения передачи сигнала с АПК на Т-клетку. Следствием эффективной блокады механизма передачи такого ко-стимулирующего сигнала может быть исключение целого иммунологического каскада реакций, лежащих в основе патогенеза РТПХ.

Рисунок 2

Кумулятивная вероятность развития острой РТПХ II–IV стадии у пациентов, которым провели TCR $\alpha\beta$ /CD19 деплецию, в контрольной (36%; 95% ДИ: 19–69%) и исследовательской группах (23%; 95% ДИ: 9–55%) демонстрирует отсутствие статистически достоверных различий ($p = 0,28$)

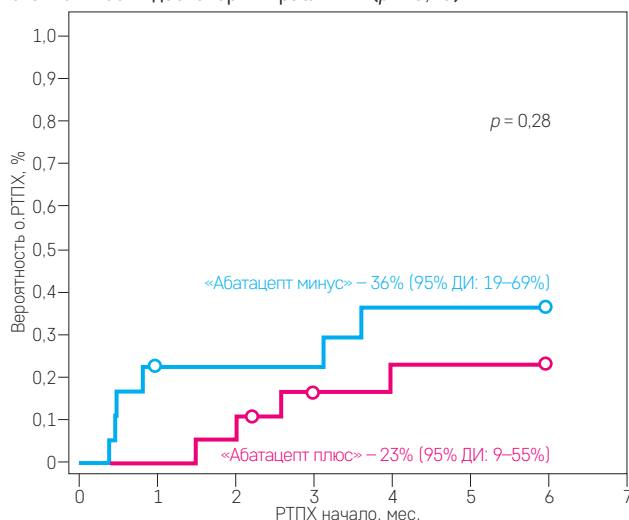
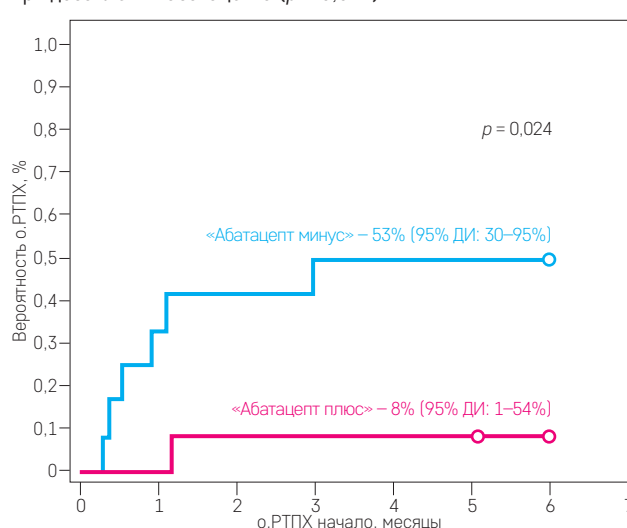


Рисунок 3

Кумулятивная вероятность развития острой РТПХ II–IV стадии у пациентов с неманипулированным трансплантатом в контрольной (53%; 95% ДИ: 30–95%) и исследовательской (8%; 95% ДИ: 1–45%) группах демонстрирует более высокую эффективность при добавлении абатацепта ($p = 0,024$)



Данное исследование было начато в 2013 году, то есть еще до получения достаточного клинического материала и статистического обоснования роли $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ деpleции в профилактике РТПХ. Отсутствие статистически значимых различий в частоте развития острой РТПХ между контрольной и исследовательской группами в общей когорте, представленной преимущественно пациентами после ТГСК с $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ деpleцией, равно как и в самой группе пациентов с $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ деpleцией, обусловлено, на наш взгляд, именно использованием данной технологии подготовки трансплантата. Эффективность $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ деpleции в профилактике РТПХ подтверждена на сегодняшний день целым рядом исследований, а также собственным опытом [17–21]. В частности, по данным *A. Bertrina* и соавт. [20], ТГСК с $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ деpleцией стала причиной острой РТПХ I–II стадии у 13,1% пациентов, при этом ни одного случая РТПХ III–IV стадии не выявлено [20]. Вероятнее всего, отсутствие значимых различий в частоте и тяжести развития острой РТПХ в группе пациентов после ТГСК с применением с $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ деpleции было следствием высокой эффективности данного метода подготовки трансплантата, что уменьшало вклад дополнительного медикаментозного вмешательства (применения абатацепта) в эффективность профилактики РТПХ у пациентов. Представленные результаты получены в группе пациентов, которым проводили $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ деpleцию трансплантата, в ходе промежуточного анализа в 2015 году. Отсутствие различий в частоте РТПХ и исходах стали основанием для прекращения набора в исследование пациентов, у которых использовали данный метод подготовки трансплантата.

В то же время результаты использования абатацепта для профилактики РТПХ у пациентов, получивших неманипулированный трансплантат, оказались многообещающими: на относительно небольшой выборке продемонстрирована статистически достоверная разница ($p = 0,024$) в кумулятивной вероятности развития острой РТПХ между контрольной (53%) и исследовательской (8%) группами. В исследуемой группе («Абатацепт плюс») был зарегистрирован лишь один случай развития поздней острой РТПХ (на +120-й день).

Несмотря на редкость поздних проявлений этого осложнения, вероятность его развития не исключена. Трактовка данного клинического наблюдения затруднена в связи с проведением пациенту инфузии донорских лимфоцитов в посттрансплантационном периоде. Таким образом, мы не можем полностью исключить связь развития РТПХ с посттрансплантационной клеточной терапией, которая могла оказаться триггером аллоиммунного каскада. Тем не менее указанный клинический случай является аргументом для обсуждения сроков прекращения терапии абатацептом.

В качестве одного из путей снижения рисков поздней презентации острой РТПХ может быть пролонгация длительности применения абатацепта. В частности, в работе *S.R. Jaiswal* и соавт. [14] аргументирована возможность применения абатацепта до +180 дня с целью контроля аллоиммунного процесса до развития толерантности после ТГСК. Отсутствие различий в частоте общей и бессобытийной выживаемости у пациентов в данном исследовании свидетельствует в пользу безопасного профиля абатацепта как дополнительной опции.

Рисунок 4

Общая выживаемость в контрольной (82%; 95% ДИ: 67–96%) и исследовательской (78%; 95% ДИ: 6–92%) группах демонстрирует отсутствие статистически достоверной разницы ($p = 0,57$)

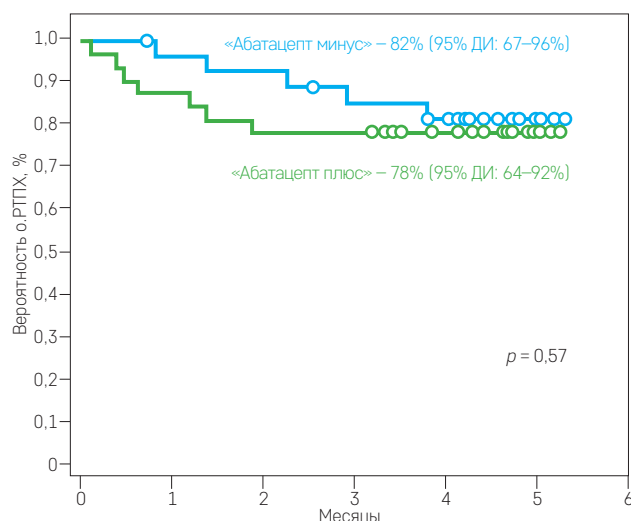
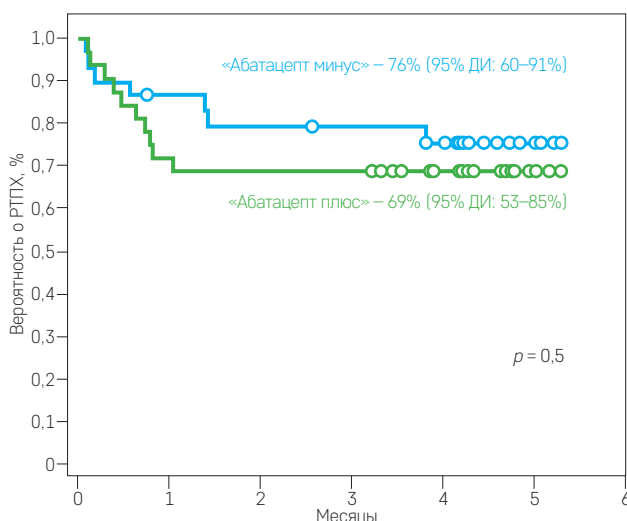


Рисунок 5

Бессобытийная выживаемость в контрольной (76%; 95% ДИ: 60–91%) и исследовательской (69%; 95% ДИ: 53–85%) группах демонстрирует отсутствие статистически достоверной разницы ($p = 0,5$)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РТПХ – тяжелая жизнеугрожающая проблема после ТГСК, негативно влияющая на исход трансплантации. Тяжелые формы данного осложнения нередко становятся причиной пролонгации сроков нахождения пациента в стационаре с необходимостью применения интенсивных схем иммуносупрессивной терапии и сопроводительного лечения. Длительная, интенсивная иммуносупрессия – причина усугубления и удлинения периода тяжелого вторичного иммунологического дефицита и сопутствующих проблем, которые негативно влияют на прогноз и качество жизни пациентов. Именно в связи с этим концепция использования в профилактике РТПХ препаратов, не обладающих цитотоксическими свойствами и не нарушающих иммунологическую реконституцию, но при этом блокирующих патологический сигнальный путь в патогенезе РТПХ, является перспективным направлением.

Сегодня существует значительный арсенал препаратов и технологий, использование которых у реципиентов стволовых клеток эффективно для контроля РТПХ. В частности, такой метод клеточной инженерии, как TCR $\alpha\beta$ +CD19+ деплеция транс-

плантата, – революционная технология, во многом решившая проблему контроля РТПХ; при ее использовании отсутствует необходимость эскалации пост-трансплантационной иммуносупрессии, а возможно, и необходимость ее использования. Тем не менее актуальность использования неманипулированных трансплантатов сохраняется в рамках большого количества показаний.

Продемонстрированная в нашем исследовании эффективность применения препарата абатацепт для профилактики РТПХ – безусловно, повод для более глубокого изучения возможностей данной технологии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Radygina S.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7696-1153>
Vasilieva A.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3949-248X>
Kozlovskaya S.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1754-1220>
Shipitsyna I.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8687-5497>
Livshits A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8545-0507>
Gutovskaya E.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3800-8927>
Shelikhova L.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0520-5630>
Balashov D.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Литература

- Hill L., Alousi A., Kebriaei P., Mehta R., Rezvani K., Shpall E. New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease. *Ther Adv Hematol* 2017; 9 (1): 21–46.
- Flowers M.E.D., Inamoto Y., Carpenter P.A., Lee S.J., Kiem H.-P., Petersdorf E.W., et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood* 2011; 117 (11): 3214–9.
- Cahn J.Y., Klein J.P., Lee S.J., Milpied N., Blaise D., Antin J.H., et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: A joint Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood* 2005; 106: 1495–500.
- Holtan S.G., Pasquini M., Weisdorf D.J. Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update. *Blood* 2014; 124 (3): 363–73.
- Ferrara J.L., Levine J.E., Reddy P., Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373 (9674): 1550–61.
- Ingelfinger J.R., Schwartz R.S. Immunosuppression – the Promise of Specificity. *New Engl J Med* 2005; 353 (8): 836–9.
- Alegre M.L., Frauwirth K.A., Thompson C.B. T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nat Rev Immunol* 2001; 1: 220–8.
- Briones J., Novelli S., Sierra J. T-cell costimulatory molecules in acute-graft-versus host disease: therapeutic implications. *Bone Marrow Res* 2010; 2011: 976793.
- Gardner D., Jeffery L.E., Sansom D.M. Understanding the CD28/CTLA-4 (CD152) Pathway and Its Implications for Costimulatory Blockade. *Am J Transplant* 2014; 14: 1985–91.
- Auchincloss H., Turka L.A. CTLA-4: Not All Costimulation Is Stimulatory. *The Journal of Immunology* 2011; 187 (7): 3457–8.
- Chitale S., Moots R. Abatacept: the first T-lymphocyte co-stimulation modulator, for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8 : 115–22.
- Koura D.T., Horan J.T., Langston A.A., Qayed M., Mehta A., Khoury H.J., et al. In vivo T-cell costimulation blockade with abatacept for acute graft-versus-host disease prevention: a first-in-disease trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19 (11): 1638–49.
- Watkins B., Qayed M., Bratrude B., Betz K., Brown M., Rhodes J., et al. T-cell Costimulation Blockade with Abatacept Nearly Eliminates Early Severe Acute Graft Versus Host Disease after HLA-Mismatched (7/8 HLA Matched)

- Unrelated Donor Transplant, with a Favorable Impact on Disease-Free and Overall Survival. Presented at ASH 2017; Abstract 212.
14. Jaiswal S.R., Zaman S., Chakrabarti A., Sehwat A., Bansal S., Gupta M., et al. T-cell costimulation blockade for hyperacute steroid refractory graft versus-host disease in children undergoing haploidentical transplantation. *Transpl Immunol* 2016; 39: 46–51.
 15. Jaiswal S.R., Bhakuni P., Zaman Sh., Bansal S., Bharadwaj P., Bhargava S., et al. T-cell co-stimulation blockade promotes transplantation tolerance in combination with sirolimus and post-transplantation cyclophosphamide for haploidentical transplantation in children with severe aplastic anemia. *Transplant Immunology* 2017; 43–44: 54–9.
 16. Przepiorka D., Weisdorf D., Martin P., Klingemann H.G., Beatty P., Hows J., et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 825–8.
 17. Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M., Kurnikova E., Boyakova E., Balashov D., et al. TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51 (5): 668–74.
 18. Balashov D., Shcherbina A., Maschan M., Trakhtman P., Skvortsova Y., Shelikhova L., et al. Single-Center Experience of Unrelated and Haploidentical Stem Cell Transplantation with TCR $\alpha\beta$ and CD19 Depletion in Children with Primary Immunodeficiency Syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1955–62.
 19. Balashov D., Laberko A., Shcherbina A., Trakhtman P., Abramov D., Gutovskaya E., et al. A Conditioning Regimen with Plerixafor Is Safe and Improves the Outcome of TCR $\alpha\beta$ and CD19+ Cell-Depleted Stem Cell Transplantation in Patients with Wiskott–Aldrich Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018 Mar 14. pii: S1083–8791 (18) 30119–8.
 20. Bertaina A., Merli P., Rutella S., Pagliara D., Bernardo M.E., Masetti R., et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of $\alpha\beta$ T and B-cells in children with nonmalignant disorders. *Blood* 2014; 124: 822–6.
 21. Shah R.M., Elfeky R., Nademi Z., Qasim W., Amrolia P., Chiesa R., et al. T-cell receptor $\alpha\beta$ and CD19+ cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018; 141 (4): 1417–26.e1.

Опыт трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах в Российской детской клинической больнице

Е.Б. Мачнева¹, Е.В. Скоробогатова¹, Е.А. Пристанскова¹, В.В. Константинова¹,
А.Е. Буря¹, Л.В. Ольхова¹, Н.В. Сидорова¹, А.В. Мезенцева¹, К.И. Киргизов¹,
О.Л. Благоданова¹, Ю.А. Николаева¹, О.А. Филина¹, С.С. Вахлярская¹,
Ю.В. Скворцова², И.В. Кондратенко¹, А.А. Бологов¹, А.А. Масчан²

¹Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Мачнева Елена Борисовна, канд.
мед. наук, врач-гематолог отделения
трансплантации костного мозга
РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва,
Ленинский пр-кт, 117.
E-mail: lena.machneva@yandex.ru

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это группа врожденных заболеваний, многие из которых сопряжены с высоким риском развития жизнеугрожающих инфекционных и неинфекционных осложнений. При многих ПИД показано проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), которая может привести к полному излечению заболевания. В статье представлен более чем 20-летний опыт проведения ТГСК при ПИД в РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. За период с 1997 по 2018 год выполнены 88 ТГСК 80 пациентам (64 мальчикам и 16 девочкам) с различными ПИД: тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН, n = 34), гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (n = 12), хронической гранулематозной болезнью (n = 11), синдромом Вискотта–Олдрича (n = 10), врожденным агранулоцитозом (n = 4), синдромом гипериммуноглобулинемии IgM 1-го типа (n = 3), синдромом Ниймеген (n = 2), лимфопролиферативным синдромом (n = 2), синдромом Чедиака–Хигаши (n = 1), дефицитом адгезии лейкоцитов (n = 1). Общая (ОВ) и бессобытийная выживаемость (БСВ) после ТГСК при ПИД составила 63,1 и 49,3% соответственно; ОВ после ТГСК при ТКИН – 65,5%; БСВ – 48,4%. В статье представлены результаты ТГСК при всех перечисленных нозологиях с учетом вида ТГСК, источника гемопоэтических стволовых клеток, вида манипуляций с трансплантатом и режима кондиционирования. Рост положительных результатов ТГСК у пациентов с ПИД за последние годы связан с совершенствованием сопроводительной терапии (повышение качества инфекционного контроля, внедрение новых препаратов для профилактики и лечения веноокклюзионной болезни печени), применение технологий TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺ деpleции при гаплоидентичных трансплантациях, оптимизация режимов кондиционирования, успехи в профилактике и лечении реакции «трансплантат против хозяина» (введение антилимфоцитарного иммуноглобулина и ритуксимаба в период кондиционирования, посттрансплантационное введение циклофосфамида при гаплоидентичных ТГСК). Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом Российской детской клинической больницы.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, первичные иммунодефициты, режим кондиционирования, общая выживаемость, бессобытийная выживаемость

Мачнева Е.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 30–42.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-30-42

© 2019 by NMRC PHOI

The experience of hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiencies in the Russian Children's Clinical Hospital

E.B. Machneva¹, E.V. Skorobogatova¹, E.A. Pristanskova¹, V.V. Konstantinova¹, A.E. Burya¹, L.V. Olkhova¹,
N.V. Sidorova¹, A.V. Mezentseva¹, K.I. Kirgizov¹, O.L. Blagodarova¹, Yu.A. Nikolaeva¹, O.A. Filina¹,
S.C. Vakhlyarskaya¹, Yu.V. Skvortsova², I.V. Kondratenko¹, A.A. Bologov¹, A.A. Maschan²

¹Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia
²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology,
Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Primary immunodeficiencies (PID) include a group of congenital diseases, many of which are associated with a high risk of developing life-threatening infectious and non-infectious complications. Many of PIDs require hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), which can lead to a complete cure of the disease. The article presents more than 20 years of experience in conducting HSCT with PID in the Russian Children's Clinical Hospital for the period from 1997 to 2018. 88 HSCTs were performed in 80 patients (64 boys and 16 girls) with various PIDs: severe combined immune deficiency (SCID, n = 34), hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH, n = 12), chronic granulomatous disease (CGD, n = 11), Wiskott–Aldrich syndrome (WAS, n = 10), congenital agranulocytosis (n = 4), hyper IgM syndrome type 1 (n = 3), Nijmegen breakage syndrome (n = 2),

Correspondence:
Elena B. Machneva, MD, hematologist
at Department of Bone marrow
transplantation, Russian Children's
Clinical Hospital of the Pirogov
Russian National Research Medical
University of the Ministry of
Healthcare of the Russian Federation,
Moscow, Russia.
Address: Russia 117997, Moscow,
Leninsky p-kt, 117
E-mail: lena.machneva@yandex.ru

lymphoproliferative syndrome (n = 2), Chediak-Higashi syndrome (n = 1), leukocyte adhesion deficiency (n = 1). Overall survival (OS) and event-free survival (EFS) after HSCT with PID was 63.1% and 49.3%. OS after HSCT with SCID was 65.5%, EFS – 48.4%. The article presents the results of HSCT taking into account the type of HSCT, the source of hematopoietic stem cells (HSC) and the type of graft manipulation, conditioning regimen. Growth of positive results of HSCT in patients with PID in recent years is associated with the improvement of accompanying therapy (improving the quality of infection control, the introduction of new drugs for the prevention and treatment of hepatic veno-occlusive disease); technology application TCR $\alpha^+\beta^+$ /CD19 $^+$ depletion at haploidentical transplantation; optimization of conditioning regimens; successes in the prevention and treatment of the graft-versus-host disease (antithymocyte globulin and rituximab administration during the period of conditioning, post-transplant administration of cyclophosphamide at haploidentical HSCT). The study was approved by the Independent Ethics Committee of Russian Children's Clinical Hospital.

Key words: *hematopoietic stem cell transplantation, primary immunodeficiency, conditioning regimen, overall survival, event-free survival*

Machneva E.B., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 30–42.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-30-42

Понятие «первичный иммунодефицит» (ПИД) включает группу гетерогенных заболеваний, в основе патогенеза которых лежат дефекты, приводящие как к количественной и/или функциональной недостаточности, так и к неадекватной активации иммунокомпетентных клеток и формированию аутовоспалительных синдромов. Поэтому при многих формах иммунодефицитов ключевой проблемой становится высокий риск развития жизнеугрожающих инфекционных заболеваний, кровотечений, аутоиммунных и воспалительных процессов, злокачественных новообразований. К таким формам ПИД относятся тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), синдром Вискотта–Олдрича (СВО), хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ), синдром гипериммуноглобулинемии М 1-го типа, синдром хромосомных поломок Ниймеген, Х-сцепленные лимфопролиферативные синдромы 1-го и 2-го типов, синдром Чедиака–Хигаши, дефициты адгезии лейкоцитов [1, 2].

Важнейшими событиями, приведшими к возможности полного излечения ПИД, стали разработка и совершенствование методов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (первые трансплантации осуществлены в 1968 году) и генной терапии (в начале 1990-х годов) [3–6]. Совершенствование методов подготовки трансплантата, режимов кондиционирования и сопроводительной терапии существенно расширило спектр показаний для ТГСК при ПИД.

Понятие ТКИН включает в себя генетически детерминированные синдромы, при которых страдает как гуморальный, так и клеточный иммунитет, что приводит к развитию тяжелых инфекционных процессов в раннем детском возрасте [7–9]. Единственный радикальный метод лечения ТКИН – это ТГСК, так как все методы консервативной (медикаментозной) терапии неэффективны. Прогноз лучше у детей, не имевших до проведения ТГСК серьезных инфекций, других осложнений и отставания в развитии [10, 11].

Кроме ТКИН, неблагоприятный прогноз в первые 3 года жизни имеют и другие формы ПИД, например, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

[1, 2] – мультисистемный воспалительный синдром, вызванный пролонгированной чрезмерной активацией CD8 $^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов (*cytotoxic T-lymphocytes* – CTL), NK- и антиген-презентирующих клеток. Пролонгированная активация CTL и NK-клеток, неспособных обеспечивать ответ на инфекционные и другие антигены, приводит к чрезмерной активации макрофагов, гиперпродукции провоспалительных цитокинов, что вызывает множественные патологические процессы. Основные клинические проявления ГЛГ – длительная лихорадка, гепатоспленомегалия, поражение центральной нервной системы. Стратегия терапии соответствует рекомендациям международного протокола HLH-2004: всем пациентам с доказанным ГЛГ показано выполнение аллогенной ТГСК [12–15].

Синдром Вискотта–Олдрича – другая форма ПИД, генетическая основа которой – мутация гена WASP (*Wiskott–Aldrich protein*) [16–19]. Единственный куративный метод лечения классического СВО – так же ТГСК от HLA-совместимого родственного или неродственного донора. Лучшие результаты трансплантации отмечены у пациентов младше 2 лет, не имеющих тяжелых инфекционных и/или аутоиммунных осложнений [20–22].

Хроническая гранулематозная болезнь относится к врожденным заболеваниям иммунной системы и характеризуется неспособностью фагоцитов к киллингу микроорганизмов в процессе фагоцитоза. В основе этого заболевания лежит дефект фермента NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) – оксидазы, который запускает так называемый бактерицидный «респираторный взрыв». Данный дефект приводит к тяжелым повторным бактериальным и грибковым инфекциям и развитию гранулематозного воспаления. Кроме того, у пациентов с ХГБ после вакцинации БЦЖ часто развивается вакцин-ассоциированная инфекция – региональная или генерализованная. В некоторых случаях развиваются хронические воспалительные клеточные очаги, состоящие из лимфоцитов и гистиоцитов, которые затем могут образовывать гранулемы – одну из отли-

чительных черт ХГБ. Другие типы хронического воспаления: неинфекционный артрит, гингивит, хориоретинит или увеит, гломерулонефрит, реже – очаги поражения белого вещества головного мозга, дискоидная и даже системная красная волчанка [23–29].

В настоящее время ХГБ является показанием для проведения ТГСК, которая позволяет в 90% случаев достичь излечения. Проводить ТГСК целесообразно как можно раньше, когда у пациента еще не развились тяжелые инфекционные и воспалительные заболевания [30–33].

Наиболее часто встречающийся вариант синдромов гипериммуноглобулинемии М – гипер-IgM-синдром 1-го типа, развивающийся вследствие мутаций гена лиганда CD40. Взаимодействие CD40L/CD40 необходимо для индукции иммунного ответа Th1 типа, контролирующего инфекции, вызванные внутриклеточными микроорганизмами. Помимо серьезных инфекционных осложнений, часто встречаются тяжелая нейтропения, язвенные поражения различных отделов желудочно-кишечного тракта, вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы, аутоиммунные расстройства, такие как гемолитическая анемия, мегалобластная анемия и анемия, вызванная наличием IgM0-антител к эритроцитам, тромбоцитопения, серонегативный артрит, тиреоидит, иммунокомплексный гломерулонефрит. Повышена частота злокачественных новообразований, преимущественно лимфоидной ткани, встречаются опухоли печени, гепатобилиарного, желудочно-кишечного трактов. Все вышеперечисленные осложнения определяют плохой прогноз заболевания [34–37]. Радикальный метод лечения этих больных – ТГСК, результаты которой, по разным данным, обеспечивают уровень общей выживаемости (ОВ) около 70%. Наличие предшествующих трансплантаций, серьезных поражений легких значительно ухудшает прогноз [38, 39].

Для некоторых вариантов ПИД, как отмечено выше, ТГСК – единственный радикальный метод лечения. Эффективность ТГСК зависит от множества факторов: сопутствующих основному диагнозу осложнений, режима кондиционирования, вида ТГСК, манипуляций, проводимых с трансплантатом, сопроводительной терапии и др. В этой статье представлен краткий анализ более чем 20-летнего опыта проведения ТГСК при ПИД в Российской детской клинической больнице ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 1997 по 2018 год в РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России было выполнено 88 ТГСК 80 пациентам с ПИД (64 маль-

чикам и 16 девочкам). На основании утвержденных отечественных и зарубежных рекомендаций показания к проведению аллогенной ТГСК для каждого пациента определяли коллегиально. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом РДКБ. Длительность посттрансплантационного наблюдения составляла от 1 до 252 мес. Инициальные характеристики пациентов и проведенных ТГСК представлены в таблице 1.

Таблица 1
Инициальные характеристики пациентов с ПИД и проведенных им ТГСК

Показатель	Значение показателя	
	абс.	%
Пол (n = 80)		
Мужской	64	80,0
Женский	16	20,0
Возраст на момент проведения ТГСК		
Разброс	1 мес. – 16 лет	
Медиана	12 ± 4,9 мес.	
Диагноз (n = 80)		
Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)	34	42,5
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)	12	15,0
Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)	11	13,7
Синдром Вискотта–Олдрича (СВО)	10	12,5
Врожденный агранулоцитоз	4	5,0
Синдром гипериммуноглобулинемии IgM 1-го типа	3	3,7
Синдром Ниймеген	2	2,5
Лимфопролиферативный синдром	2	2,5
Синдром Чедиака–Хигаши	1	1,3
Дефицит адгезии лейкоцитов	1	1,3
Вид трансплантации (n = 88)		
От HLA-совместимого неродственного донора	35	39,8
От гаплоидентичного донора	29	32,9
От HLA-совместимого родственного донора	24	27,3
Источники ГСК (n = 88)		
Периферические стволовые клетки (ПСК)	43	48,9
Костный мозг (КМ)	38	43,2
Пуповинная кровь (ПК)	7	7,9

Общую выживаемость оценивали с момента проведения ТГСК до даты последнего контакта с пациентом либо до даты его смерти. Статистический анализ уровня ОВ описан с использованием метода Каплан–Майера. При исследовании бессобытийной выживаемости (БСВ) событиями считали летальный исход и отторжение трансплантата.

Таблица 2

Результаты лечения у пациентов с ТКИН при различных видах ТГСК и методах манипуляции с трансплантатом

Вид ТГСК и метод манипуляции		Результат лечения				
		всего	живы	умерли	отторжение	Причина смерти
Всего		34	24	10	3	
От гаплоидентичного донора	Всего гапло-ТГСК	25	17	8	3	
	Анти-CD52 <i>ex vivo</i> , костный мозг	2	1	1	–	Аутоиммунная гемолитическая анемия
	CD34 селекция, периферические стволовые клетки	13	7	6	3	РТПХ/сепсис (n = 1), острая почечная недостаточность (n = 1), РТПХ/гемолитико-уремический синдром (n = 1), диффузный альвеолярный геморраж (n = 1), сепсис (n = 2)
	TcRα ⁺ β ⁺ /CD19 ⁺ деплеция, периферические стволовые клетки	8	7	1	–	Пневмония/системный воспалительный синдром
	Циклофосфамид, костный мозг		2	–	–	–
От HLA-совместимого родственного донора, костный мозг		4	3	1	–	Цитомегаловирусная (ЦМВ) пневмония/системный воспалительный синдром
От HLA-совместимого неродственного донора		5	4	1	–	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> пневмония
• костный мозг		3	2	1	–	
• пуповинная кровь		2	2	–	–	

Результаты ТГСК у пациентов с ТКИН. Всего было проведено 36 ТГСК 34 пациентам с ТКИН. Функция трансплантата зарегистрирована в 32 случаях. У 3 пациентов было отмечено отторжение трансплантата после регистрации его функции (во всех случаях применяли метод CD34 селекции периферических стволовых клеток у гаплоидентичного донора).

В данной группе отмечен высокий уровень летальности (n = 6); у 5 пациентов причинами были инфекционные осложнения, у 4 – иммунологические, у одного – острая почечная медикаментозно-ассоциированная токсичность.

Анализ результатов внедрения TcRα⁺β⁺/CD19⁺ деплеции гапло-трансплантата показал, что данный

Таблица 3

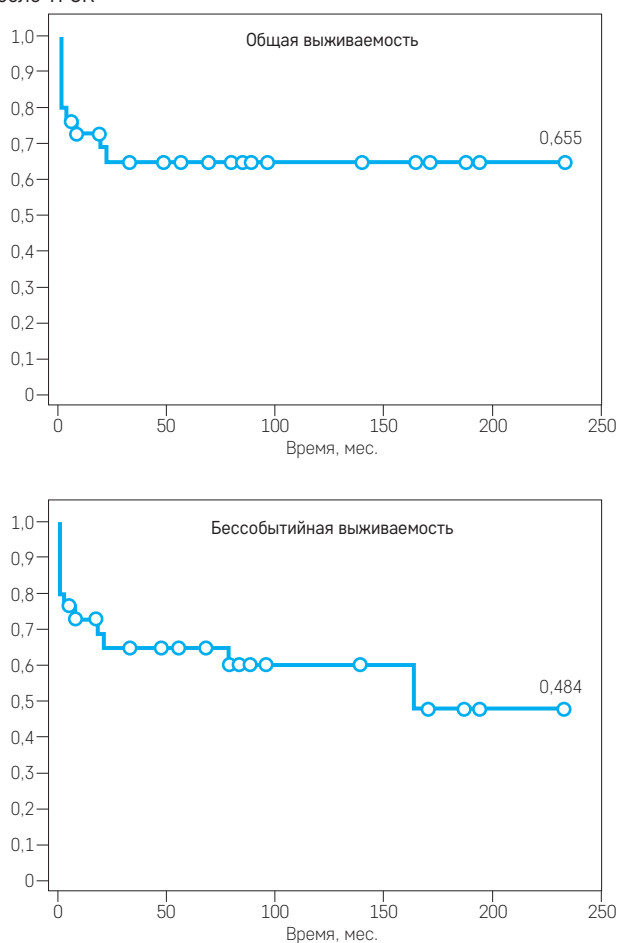
Результаты ТГСК у пациентов с ТКИН при разных режимах кондиционирования

Режим кондиционирования	Результат лечения				
	всего	живы	умерли	отторжение	неприживление
Всего	34	24	10	4	2
–	3	2	1	2	–
Bu8-16 + Cy200	2	–	2	–	2
Cy200 + АТГ	1	–	1 (ПХ)	–	–
Cy120 + АТГ + Flu125 + Bu16	1	–	1 (ПХ)	–	–
Cy120 + АТГ + Flu150 + Bu8	2	1	1	1	–
Cy120 + Flu150 + Bu20 + антиCD52	1	1 (ПХ)	–	–	–
Flu150 + Treo36 + антиCD52	2	1 (ПХ)	1	–	–
АТГ	1	1 (СХ)	–	–	–
АТГ + Flu150	2	2 (СХ)	–	–	–
Cy100 + АТГ + Flu100	1	1 (ПХ)	–	–	–
АТГ + Flu150 + Mel140	6	4 (ПХ) + 1 (СХ)	1 (ПХ)	1	–
АТГ + Flu150 + Treo36	7	6 (ПХ)	1	–	–
Treo36 + ТТ (Тиотена) 7–10	1	1 (ПХ)	–	–	–
АТГ + Flu150 + Treo36 + ТТ7-10 + антиCD20	4	1 (ПХ) + 2 (СХ)	1	–	–

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм; СХ – смешанный химеризм.

Рисунок 1

Общая и бессобытийная выживаемость пациентов с ТКИН после ТГСК



метод позволил снизить летальность и уменьшить частоту тяжелых осложнений, а также добиться долгосрочного полного донорского химеризма после ТГСК (7 из 8 пациентов живы).

Отдельно следует отметить двух пациентов с ТКИН, которым успешно проведены трансплантации неманипулированного костного мозга от гаплоидентичных матерей с использованием посттранспланта-

ционного циклофосфида (Cy); кондиционирование включало треосульфат (Treo) и флударабин (Flu). Один из пациентов имел крайне тяжелое течение полиэтиологической пневмонии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Pneumocystis jirovecii* (carinii), *Cytomegalovirus*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*) и нуждался в кислородной дотации до +50-го дня. Результаты лечения у пациентов с ТКИН при различных видах ТГСК и методах манипуляции с трансплантатом представлены в таблице 2.

Успешным оказался опыт применения кондиционирования в составе: антитимоцитарный глобулин (АТГ) + Treo 36 г/м² + Flu 150 мг/м² и АТГ + Мельфалан (Mel) 140–180 мг/м² + Flu 150 мг/м². Использование одного алкилятора в миелоаблативной дозе оказалось достаточным для достижения полного донорского химеризма (у 77% выживших пациентов, получивших данный режим кондиционирования) при уровне летальности 15% (таблица 3). За весь период наблюдения ОБ пациентов с ТКИН после ТГСК составила 65,5%; БСВ – 48,4% (рисунок 1).

Результаты ТГСК у пациентов с ГЛГ. Было проведено 14 ТГСК 12 пациентам с ГЛГ в период с 1997 по 2010 год. У всех пациентов с ГЛГ (кроме одного, умершего на +9-й день после церебрального геморража) отмечено приживление трансплантата. Умерли 7 из 12 пациентов (58%). Причины столь высокой частоты летальных исходов: в 5 случаях – инфекционные осложнения; в одном – лимфома; в одном – кровоизлияние в головной мозг. Все пациенты с ГЛГ после трансплантации пуповинной крови (n = 2) умерли через 3,5 мес. после ТГСК от инфекционных осложнений (сепсис и ассоциированная с вирусом Эпштейна–Барр крупноклеточная анапластическая лимфома). Результаты ТГСК у пациентов с ГЛГ при различных видах трансплантации и трансплантата представлены в таблице 4; результаты ТГСК у пациентов с ГЛГ при разных режимах кондиционирования – в таблице 5.

Таблица 4

Результаты лечения пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом при различных видах ТГСК

Вид ТГСК и трансплантата	Всего	Зафиксирована функция трансплантата	Отторжение, повторная ТГСК	Умерли	Живы	Причина смерти, день после ТГСК
Всего пациентов	12	11	1	7	5	
От гаплоидентичного донора, CD34 селекция	1	1	1	1	–	Пневмоцистная пневмония, +174-й
От HLA-совместимого родственного донора	4	4	–	2	2	ЦМВ, +27-й; сепсис, +63-й
• костный мозг	2	2	–	–	2	
• периферические ГСК	2	2	–	2	–	
От HLA-совместимого неродственного донора	7	6	–	4	3	Сепсис, +99-й; ассоциированная с вирусом Эпштейна–Барр крупноклеточная анапластическая лимфома; +104-й, микоз желудочно-кишечного тракта, +82-й; церебральный геморраж, +9-й
• пуповинная кровь	2	2	–	2	–	
• костный мозг	4	3	–	2	2	
• периферические ГСК	1	1	–	–	1	

Таблица 5

Результаты ТГСК у пациентов с ГЛГ (n = 12) при разных режимах кондиционирования

Вид кондиционирования	Результат лечения		
	всего	живы	умерли
Cy16 + ATG90 + Flu90 + TT16	1	–	1
Cy200 + ATG160 + Bu20	2	2 (ПХ)	–
Cy120-200 + ATG90 + Flu0-100 + Bu16-20	7	2	5
ATG90 + Flu150 + TТ0-10 + Mel180	2	1	1

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм.

Таблица 6

Результаты лечения пациентов с СВО при разных видах ТГСК

Вид ТГСК и трансплантата	Всего	Зафиксирована функция трансплантата	Отторжение, повторная ТГСК	Умерли	Живы	Причина смерти
Всего	10	9	1	3	7	
От HLA-совместимого родственного донора	5	5	1	–	5	–
• костный мозг	3	3	–	–	3 (ПХ)	
• периферические ГСК	2	2	1	–	2 (ПХ)	
От HLA-совместимого неродственного донора	5	4	–	3	2 (ПХ)	РТПХ ЦМВ РТПХ
• пуповинная кровь	1	1	–	–	1 (ПХ)	
• костный мозг	2	2	–	1	1 (ПХ)	
• периферические ГСК	2	1 (ПХ)	–	2	–	

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм.

Таблица 7

Результаты ТГСК у пациентов с СВО (n = 10) при разных режимах кондиционирования

Режим кондиционирования	Результат лечения				
	всего	живы	умерли	отторжение	неприживление
Cy0-120 + ATG + Flu150 + Bu20	3	2	1 (ПХ)	1	–
ATG + Treo36-42 + Flu150	3	1	2	–	1
ATG + Treo42 + Flu150 + TT10	2	2 (ПХ)	–	–	–
Treo36 + Flu150 + Mel140 + Г-КСФ + плериксафор	2	2 (ПХ)	–	–	–

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм.

Таблица 8

Результаты лечения у пациентов с ХГБ при различных видах ТГСК

Виды ТГСК и трансплантата	Всего	Зафиксирована функция трансплантата	Отторжение, повторная ТГСК	Умерли	Живы	Причина смерти
Всего	11	11	1	1	10	
От HLA-совместимого родственного донора	4	4	–	–	3 ПХ + 1 СХ	–
• костный мозг	2	2	–	–	2	
• периферические ГСК	2	2	–	–	2	
От HLA-совместимого неродственного донора	7	7	1	1	5 ПХ + 1 СХ	хр.РТПХ
• костный мозг	4	4	–	–	4	
• периферические ГСК	2	2	–	–	2	
• периферические ГСК, TcRα+β+/CD19+ деpleции	1	1	1	1	–	

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм; СХ – смешанный химеризм.

Результаты ТГСК у пациентов с синдромом Вискотта–Олдрича. За весь период наблюдения 11 ТГСК было проведено 10 пациентам с синдромом Вискотта–Олдрича. Отторжение/неприживление трансплантата наблюдалось у 2 из 10 пациентов, причинами смерти у двух детей была фатальная РТПХ, у одного – ЦМВ-инфекция. Отмечен успешный опыт трансплантации пуповинной крови (таблица 6).

Два пациента с СВО успешно трансплантированы с мобилизацией аутологичного гемопоэза препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) и плериксафором. Добавление

второго алкилятора (Treo + Flu + TT/Mel) в кондиционирование улучшило результаты лечения (таблица 7).

Результаты ТГСК у пациентов с ХГБ. Проведено 12 ТГСК 11 пациентам с ХГБ, при этом отмечены удовлетворительные показатели выживаемости. У всех пациентов зарегистрировано приживление трансплантата. У 2 детей наблюдалась длительная персистенция смешанного химеризма без клинических признаков заболевания.

Умер один из 11 пациентов; ему была проведена трансплантация от неполностью (9/10) HLA-совместимого неродственного донора с использованием TcR $\alpha^+\beta^+$ /CD19 $^+$ деплеции. Отторжение трансплантата произошло к 120-му дню; повторная трансплантация неманипулированных периферических стволовых клеток (ПСК) от другого неполностью HLA-совместимого неродственного донора закончилась смертью от тяжелой формы хронической РТПХ (таблица 8).

Успешным оказался опыт применения режима кондиционирования в составе Treo + Flu + Mel + АТГ – все 7 пациентов живы, у них зафиксирован полный донорский химеризм (таблица 9).

Результаты ТГСК у пациентов с синдромом Ниймеген. Проведены два ТГСК двум пациентам с синдромом Ниймеген (таблица 10).

Результаты ТГСК у пациентов с гипер-IgM-синдромом. Проведены 4 ТГСК 3 пациентам с гипер-IgM-синдромом (таблица 11). У одного пациента через 8 мес. после ТГСК от родственного донора констатировано отторжение трансплантата. Выполнена повторная ТГСК ПСК крови от того же донора, которая осложнилась экстенсивной формой хронической РТПХ. Через 8 лет у пациента развилась карцинома слюнной железы, после успешной терапии которой прошло 2 года.

Результаты ТГСК у пациентов с другими видами ПИД. Проведены ТГСК двум пациентам с лимфо-пролиферативным синдромом, одному – с синдромом Чедиака-Хигаши, четверем – с врожденным агранулоцитозом и двум – с дефицитом адгезии лейкоцитов. В режимах кондиционирования использовали Treo – 36–42 г/м²; Flu – 150 мг/м²; АТГ, Mel или TT (таблица 12).

Общие результаты ТГСК у пациентов с ПИД. За весь период наблюдения ОВ пациентов с ПИД после ТГСК составила 63,1%; БСВ – 49,3% (рисунок 2).

Таблица 9

Результаты ТГСК у пациентов с ХГБ при разных режимах кондиционирования

Режим кондиционирования	Исход				
	всего	живы	умерли	отторжение	неприживление
АТГ + Treo42 + Flu150	2	1 (CX)	1	1	–
АТГ + Treo42 + Flu150 + TT10	2	2 (1 – ПХ, 1 – CX)	2	–	1
АТГ + Treo42 + Flu150 + Mel140	7	7 ПХ	–	–	–

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм; CX – смешанный химеризм.

Таблица 10

Результаты ТГСК у пациентов с синдромом Ниймеген

Пациент	Вид ТГСК	Вид ГСК	Режим кондиционирования	Исход
1	От HLA-совместимого неродственного донора	Периферические ГСК	Flu150 + Cy20 + Bu4 + АТГ	Жив, ПХ
2	От HLA-совместимого родственного донора	Периферические ГСК	Flu150 + Cy120 + Bu10	Смерть на +5-й день (токсические осложнения)

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм.

Таблица 11

Результаты ТГСК у пациентов с гипер-IgM-синдромом

Пациент	Вид ТГСК	Вид ГСК	Режим кондиционирования	Исход
1	От HLA-совместимого родственного донора	Костный мозг	Flu150 + Cy120 + Treo36	Отторжение через 8 мес. после повторной ТГСК – ПХ, карцинома слюнной железы через 8 лет
2	От HLA-совместимого неродственного донора	Костный мозг	Flu150 + АТГ + Treo42	Жив, ПХ
3	От HLA-совместимого неродственного донора	Периферические ГСК	Flu150 + АТГ + Treo36	Смерть на +23-й день (ЦМВ)

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм.

Рисунок 2

Общая и бессобытийная выживаемость пациентов с ПИД после ТГСК

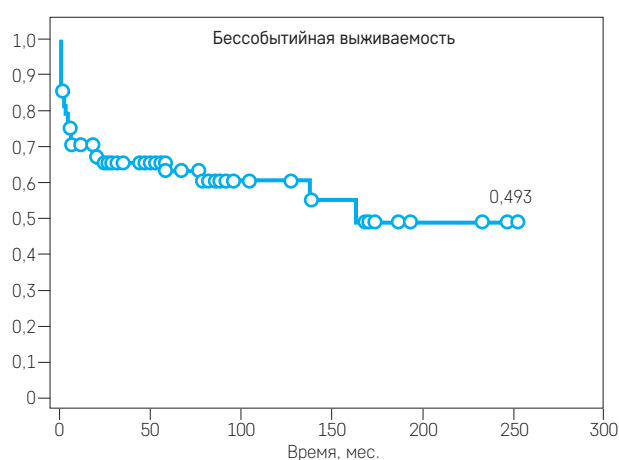
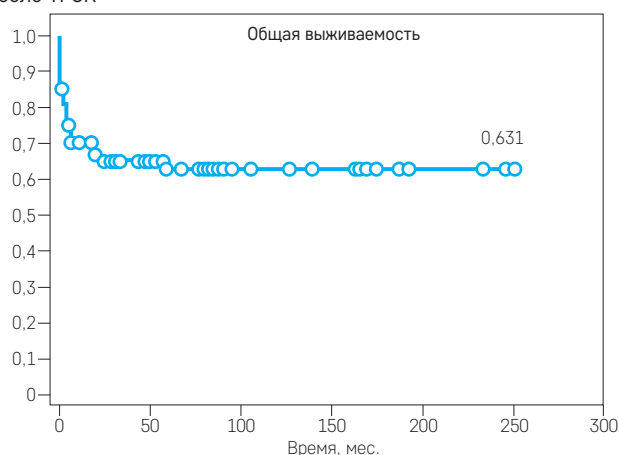
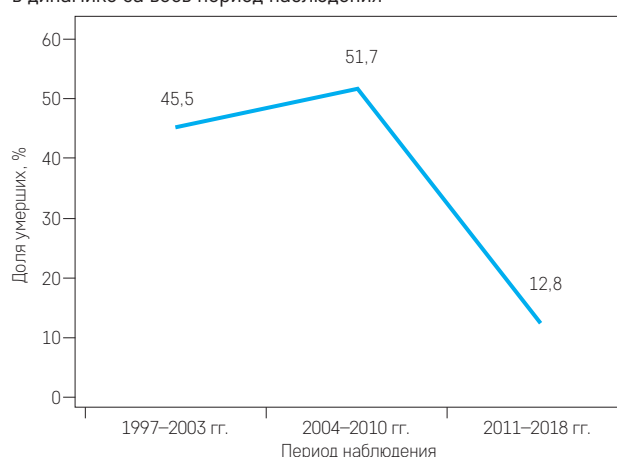


Рисунок 3

Доля пациентов с ПИД, умерших после ТГСК, в динамике за весь период наблюдения



Смертность пациентов с ПИД после ТГСК в последние годы значительно снизилась: вначале, когда таким пациентам начали проводить ТГСК, умирали более 50% больных, а в последние 7 лет – менее 13%. На *рисунке 3* представлена доля умерших пациентов с ПИД после ТГСК в динамике за весь период наблюдения, который для наглядности разделен на 7-летние этапы.

Пациенты с вторичными опухолями, ассоциированными с ПИД, имели неблагоприятный прогноз. Все случаи ТГСК у пациентов со вторичными опухолями (СВО с лимфомой Ходжкина и синдром Ниймеген с острым лимфобластным лейкозом) закончились летальными исходами в течение 2 мес. после ТГСК.

Таблица 12

Результаты ТГСК у пациентов с лимфопролиферативным синдромом, синдромом Чедиака–Хигаши, врожденным агранулоцитозом, дефицитом адгезии лейкоцитов

Пациент	Вид ТГСК	Вид ГСК	Исход
Лимфопролиферативный синдром			
1	От HLA-совместимого неродственного донора	Пуповинная кровь	Жив, ПХ
2	От HLA-совместимого неродственного донора	Костный мозг	Жив, ПХ
Синдром Чедиака–Хигаши			
1	От HLA-совместимого неродственного донора	Костный мозг	Смерть на +110-й день (РТПХ)
Врожденный агранулоцитоз			
1	От HLA-совместимого неродственного донора	Пуповинная кровь	Жив, ПХ
2	От HLA-совместимого родственного донора	Периферические ГСК	Жив, ПХ
3	От HLA-совместимого родственного донора	Периферические ГСК	Жив, ПХ
4	От HLA-совместимого родственного донора	Костный мозг	Смерть на +24-й день (РТПХ)
Дефицит адгезии лейкоцитов			
1	От HLA-совместимого неродственного донора	Периферические ГСК	СХ без признаков основного заболевания 6 лет
2	От HLA-совместимого неродственного донора	Периферические ГСК	СХ без признаков основного заболевания 6 лет

Примечание: ПХ – полный донорский химеризм; СХ – смешанный химеризм.

Развитие вторичных опухолей после ТГСК было отмечено у 3 пациентов. У детей с диагнозами «ТКИН» и «гипер-IgM-синдром» через 5 и 6 лет после ТГСК диагностирована карцинома слюнной железы; у одного пациента с ТКИН обнаружен лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ результатов лечения таких заболеваний, как ПИД, всегда представляет сложность для исследователей по причинам редкости данного вида патологии и наличия уникальных аспектов, присущих каждой отдельной нозологии, что обуславливает отсутствие универсальной схемы терапии. В связи с этим не может быть и единого протокола проведения ТГСК у пациентов с ПИД – для каждой отдельной нозологии и даже клинической ситуации необходим соответствующий подход к выбору донора, источника ГСК, режима кондиционирования, метода профилактики РТПХ и сопроводительной терапии, и эти подходы постоянно меняются благодаря развитию научных основ и совершенствованию технологий [40]. Все это крайне ограничивает возможности статистического анализа результатов ТГСК у пациентов с ПИД даже на уровне одного центра, а многие выводы при этом получают лишь косвенное обоснование. Тем не менее подобный анализ, а также объединение результатов и опыта различных центров крайне важны, поскольку могут расширить возможности лечения пациентов с ПИД.

В нашем исследовании приведены собственные результаты ТГСК у пациентов с ПИД; по возможности мы сопоставляли их с данными других крупных центров. За весь период наблюдения показатель ОВ в нашем Центре несколько уступает опубликованному ранее данным некоторых крупных исследований. Так, ОВ пациентов с ПИД после ТГСК, по данным отдельных центров, составляет от 65 до 72% [40–43], в нашем Центре – 63,1%. Однако следует учесть, что нами представлена ОВ за весь период наблюдения за пациентами (более 20 лет), а в указанных исследованиях – за 5 и 7 лет.

Данные исследований, проведенных во всем мире, свидетельствуют о постоянном улучшении результатов ТГСК у пациентов с ПИД [40–44]. Подобная тенденция отмечена и в нашем Центре: доля пациентов, умерших после ТГСК, снизилась с более чем 50% в первые годы применения данного метода лечения до менее 13% за последние 7 лет.

Значимое улучшение результатов ТГСК при ПИД во всем мире связано со многими факторами: совершенствованием методов сопроводительной терапии, повышением доступности методов HLA-типирова-

ния, разработкой методов эффективного лабораторного инфекционного скрининга и эффективных противовирусных и противогрибковых препаратов, позволяющих предотвращать и лечить опасные для жизни инфекции, с успехами в лечении таких осложнений, как веноокклюзионная болезнь печени, способствовавшими снижению показателей трансплантационной летальности [44]. Эти факторы, безусловно, значимы и для нашего Центра; использование современных эффективных препаратов в сопроводительной терапии значимо снизило частоту и тяжесть осложнений после ТГСК. Повышение эффективности взаимодействия с международным регистром и увеличение базы российского регистра доноров костного мозга, повышение доступности HLA-типирования родственных доноров в регионах ускорили поиск донора, наиболее подходящего пациенту, что, безусловно, положительно влияет на результаты ТГСК. Пуповинная кровь, ранее достаточно часто используемая в качестве источника ГСК, сегодня практически не применяется в связи с повышенным риском трансплантационной летальности, более длительным восстановлением гемопоэза, высокими риском вирусных инфекций и ресурсоемкостью [44]. В нашем Центре ТГСК пуповинной крови была выполнена у 7 пациентов; в последние годы пуповинная кровь в качестве источника ГСК не применялась.

Большую роль в улучшении результатов трансплантации у пациентов с ПИД играют также разработки альтернативных донорских стратегий: совершенствуются технологии трансплантации для повышения доступности как неродственных, так и гаплоидентичных доноров, в частности, TcR $\alpha^+\beta^+$ /CD19 $^+$ деплеция, посттрансплантационное введение циклофосфамида при гаплоидентичных трансплантациях [44]. В последние годы данные технологии успешно применяются в нашем Центре. Следует отметить, что метод CD34-селекции, который ранее широко применялся, не оправдал себя, так как снижение количества зрелых иммунных эффекторных клеток в трансплантате вело к большому числу инфекционных осложнений и высоким показателям смертности [44]. Подобные неблагоприятные последствия были отмечены и у пациентов нашего Центра: в группе пациентов с ТКИН, получивших гаплоидентичную трансплантацию с CD34-селекцией, наблюдали наибольшее число отторжений трансплантата и наиболее высокую летальность. Данный метод в настоящее время в нашем Центре не применяется.

Улучшению результатов ТГСК при ПИД способствовало также совершенствование методов профилактики РТПХ, основой которой остается применение ингибиторов кальциневрина, обычно в сочетании с микофенолатом мофетиллом или метотрексатом.

Кроме того, положительные результаты отмечены при добавлении антитимоцитарного глобулина, ритуксимаба в режим кондиционирования и применении $TcR\alpha^+\beta^+/CD19^+$ деплеции трансплантата [44]. Сегодня гаплоидентичная ТГСК – это своего рода «луч надежды» на излечение для пациентов с ПИД, у которых нет совместимых родственных или неродственных доноров (либо в связи с клинической ситуацией нет достаточного количества времени на поиск и активацию неродственного донора). Положительные результаты показывает гаплоидентичная ТГСК при ПИД с посттрансплантационным введением циклофосфамида, при этом она хорошо переносится и менее ресурсоемка по сравнению с $TcR\alpha^+\beta^+/CD19^+$ деплецией [40]. Все эти методы профилактики РТПХ успешно применяются в нашем Центре.

Следует отметить, что, несмотря на положительный опыт применения нами $TcR\alpha^+\beta^+/CD19^+$ деплеции при ТГСК у пациентов с ТКИН, два случая ТГСК у пациентов с ХГБ и лимфопролиферативным синдромом, у которых проводили $TcR\alpha^+\beta^+/CD19^+$ деплецию, были ассоциированы с отторжением 9/10 HLA-совместимого трансплантата от неродственного донора.

Совершенствование подходов к подбору режима кондиционирования также способствовало улучшению результатов ТГСК. Сегодня пациенты получают миелоаблативное кондиционирование без облучения организма. В отдельных центрах положительные результаты показаны при использовании мониторинга концентрации бусульфана в крови, что позволило снизить токсичность кондиционирования, риск развития веноокклюзионной болезни печени и недостаточности трансплантата [44]. По данным других центров, использование треосульфана-содержащих режимов кондиционирования позволило снизить токсичность терапии и трансплантационную летальность [44]. Отдельные исследования указывают на успешность применения режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью при некоторых ПИД, что также снижает токсичность лечения, однако может увеличить частоту смешанного химеризма [44–46]. В нашем Центре в последние годы успешно используют треосульфана-содержащие режимы кондиционирования.

Определенные заключения по результатам ТГСК можно сделать лишь для отдельных заболеваний. В частности, это касается таких нозологий, как ТКИН, ГЛГ, ХГБ и СВО, так как подавляющее число ТГСК проведено именно пациентам с данными заболеваниями. По данным нашего Центра, ОВ пациентов с ТКИН после ТГСК составила 65,5%, что хуже результатов крупных исследований, опубликованных ранее. Так, в ретроспективном исследовании, объединившем данные 25 центров США, по результатам ТГСК у пациентов с ТКИН с 2000 по 2009 год ОВ составила

74,0%. Однако при этом авторы отметили значимо более низкие показатели ОВ (50%) у тех пациентов, у которых на момент трансплантации было зафиксировано течение активного инфекционного процесса [47]. Вероятнее всего, низкие показатели выживаемости пациентов с ТКИН после ТГСК в нашем Центре связаны также с течением тяжелых инфекций на момент трансплантации у большинства пациентов. В пользу этого предположения свидетельствует и ранняя летальность (у 6 из 10 умерших пациентов с ТКИН), ассоциированная с развитием тяжелых инфекционных предтрансплантационных осложнений.

Поскольку тяжелое течение предтрансплантационной инфекции у пациентов с ТКИН – главный фактор высокой трансплантационной летальности, принципиальны максимально быстрые сроки проведения ТГСК. При отсутствии у пациента HLA-совместимого родственного донора целесообразным представляется поиск донора в российских, нежели более затратный по времени поиск в зарубежных регистрах. Следует рассмотреть и возможность проведения ТГСК от гаплоидентичного донора (с применением $TcR\alpha^+\beta^+/CD19^+$ деплеции или посттрансплантационного введения циклофосфамида) при отсутствии совместимого родственного донора и быстрого прогноза на активацию неродственного. По нашим данным, у пациентов с ТКИН меньшая летальность и лучшие показатели долгосрочного полного донорского химеризма после ТГСК наблюдались при использовании режимов кондиционирования с включением одного алкилятора в миелоаблативной дозе (АТГ + Treo + Flu и АТГ + Mel + Flu). Следует также отметить положительный опыт применения у наших пациентов с ТКИН $TcR\alpha^+\beta^+/CD19^+$ деплеции или посттрансплантационного введения циклофосфамида при гаплоидентичной ТГСК.

Исторически ТГСК у пациентов с ГЛГ была ассоциирована с высокими показателями трансплантационной летальности, недостаточности трансплантата и реактивации основного заболевания после трансплантации. Первый опыт ТГСК у этих пациентов показал ОВ не более 65% [44]. Применение режимов кондиционирования пониженной интенсивности привело к снижению трансплантационной летальности, но увеличило частоту смешанного химеризма и риск активации ГЛГ. В настоящее время за счет совершенствования методов сопроводительной терапии и технологий трансплантации результаты ТГСК у пациентов с ГЛГ улучшились, однако еще далеко не все проблемы решены, продолжается поиск оптимальных режимов кондиционирования [44]. Сходные выводы можно сделать и по опыту нашего Центра. Так, несмотря на то что у всех пациентов с ГЛГ после ТГСК, кроме одного (смерть на +9-й день), констатировано приживление трансплантата, часто-

та летальных исходов была крайне высока – 58% (7 из 12 пациентов). При этом летальные исходы через 3,5 мес. отмечены у двух реципиентов пуповинной крови в связи с инфекционно-ассоциированными осложнениями (сепсис и ЭБВ-лимфома). Кроме того, по нашим данным, не определены оптимальные режимы кондиционирования при ГЛГ.

Опыт нашей клиники при ТГСК у пациентов с ХГБ свидетельствует об удовлетворительных показателях выживаемости (10 из 11 пациентов). Отмечен факт длительной персистенции смешанного химеризма у двух пациентов с ХГБ после ТГСК без клинических признаков заболевания. По данным ранее опубликованных исследований, у таких пациентов приемлемо наличие смешанного химеризма [40]. По данным литературы, трудности с приживлением трансплантата (связанные с наличием функционирующих у пациентов собственных Т-клеток) привели к использованию перед ТГСК у пациентов с ХГБ миелоаблативных доз алкилирующего агента и иммуносупрессии [44]. Наш опыт свидетельствует об оптимальном выборе режима кондиционирования при ТГСК с двумя алкилирующими агентами и преимуществе режима в составе Tgo + Mel + Flu + ATG (в том числе при ТГСК от родственного донора).

По данным мирового опыта проведения ТГСК у пациентов с СВО, основной проблемой является высокая частота смешанного химеризма и аутоиммунных осложнений (в частности, цитопений) после трансплантации. Основное направление при решении данных проблем – использование миелоаблативного режима кондиционирования в сочетании с мобилизацией гемопоэза перед ТГСК с применением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и плериксафора [44]. Наш опыт ТГСК у пациентов с СВО также был ассоциирован с большой частотой отторжения/неприживания трансплантата, развитием фатальной РТПХ и смешанным химеризмом. Мобилизация аутологичного гемопоэза во время проведения кондиционирования стала аттрактивной опцией достижения долгосрочного полного донорского химеризма, но с риском лейкокластического васкулита ($n = 1$). Опыт трансплантации пуповинной крови был успешен у обоих пациентов с СВО. Добавление второго алкилятора в режим кондиционирования улучшило результаты ТГСК при СВО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более чем 20-летний опыт проведения ТГСК пациентам с ПИД в нашем Центре, безусловно, развивался под влиянием общемировых тенденций и трендов совершенствования технологии ТГСК. Не вызывает сомнений тот факт, что постоянное совершенствование старых методов, появление ин-

новационных научных подходов и их практическое применение привели к значительному улучшению результатов данного вида терапии ПИД. Это наглядно демонстрируют результаты лечения пациентов в нашем Центре – число летальных исходов после ТГСК снизилось с более чем 50% в первые годы до менее 13% в последние 7 лет.

Эволюция методов и подходов к ТГСК у пациентов с ПИД способствовала постепенному значимому улучшению показателей выживаемости и снижению летальности пациентов, что наблюдается во всем мире, в том числе в нашем Центре. Так, улучшению результатов ТГСК в значимой мере способствовало совершенствование сопроводительной терапии: улучшение контроля инфекционного процесса благодаря новым методам лабораторного инфекционного скрининга и появлению новых эффективных противомикробных препаратов, использование новых препаратов для профилактики и лечения веноокклюзионной болезни печени. Повышению доступности альтернативных доноров в отсутствие HLA-идентичного родственного донора способствовало расширение возможности выполнения трансплантации от гаплоидентичных доноров с применением технологий TcR $\alpha^+\beta^+$ /CD19 $^+$ деплеции или посттрансплантационного введения циклофосфамида. Одновременно происходил постепенный отказ от таких не оправдавших себя методов, как ТГСК пуповинной крови и применение CD34-селекции. Безусловно, улучшению результатов ТГСК способствовала и оптимизация режимов кондиционирования: отказ от режимов с включением облучения тела; применение миелоаблативных режимов для нозологических форм, ассоциированных с высоким риском неприживания, отторжения трансплантата и смешанного химеризма (в частности, ХГБ, СВО); использование опции с мобилизацией аутологичного гемопоэза на кондиционировании у пациентов с высоким риском отторжения трансплантата; использование менее токсичных треосульфат-содержащих режимов при отсутствии возможности лекарственного мониторинга концентрации в крови бусульфана. Успехи в профилактике и лечении РТПХ (благодаря применению антилимфоцитарного тимоглобулина и ритуксимаба в период кондиционирования, TcR $\alpha^+\beta^+$ /CD19 $^+$ деплеции, а также посттрансплантационного введения циклофосфамида при гаплоидентичных ТГСК) также способствовали улучшению результатов ТГСК у пациентов с ПИД.

Многие подходы и методики, применявшиеся в нашем Центре при выполнении ТГСК пациентам с ПИД, остаются предметом дискуссий, другие подходы теряют свою актуальность, а третьи – только начинают применяться и требуют подробного изучения. Именно поэтому необходим подробный анализ различных подходов и обмен опытом между разными центрами,

что позволит совершенствовать применение ТГСК при ПИД – основного метода радикального лечения для большинства пациентов с данной патологией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Machneva E.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2395-4045>
Skorobogatova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>
Pristanskova E.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4569-657X>
Konstantinova V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2652-8642>
Burya A.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4170-7152>
Olkhova L.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>
Sidorova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3797-5808>
Mezentseva A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3211-6158>
Kirgizov K.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>
Blagonravova O.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1587-3256>
Nikolaeva Yu.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7034-1730>
Filina O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2136-3287>
Vakhlyarskaya S.C. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0575-2028>
Skvortsova Yu.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>
Kondratenko I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4834-4075>
Bologov A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0265-5778>
Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

1. Worth A.J., Booth C., Veys P. Stem cell transplantation for primary immune deficiency. *Curr Opin Hematol.* 2013 Nov; 20 (6): 501–8.
2. Freeman A.F. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiencies Beyond Severe Combined Immunodeficiency. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018 Dec 26; 7 (suppl_2): S79–S82.
3. Gatti R.A., Meuwissen H.J., Allen H.D., Hong R., Good R.A. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2: 1366–9.
4. Bach F.H., Albertini R.J., Joo P., Anderson J.L., Bortin M.D. Bone marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968; 2: 1364–6.
5. Blaese R.M., Culver K.W., Miller A.D., Carter C.S., Fleisher T., Clerici M., et al. T lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years. *Science* 1995; 270: 475–80.
6. Bordignon C., Notarangelo L.D., Nobili N., Ferrari G., Casorati G., Panina P., et al. Gene therapy in peripheral blood lymphocytes and bone marrow for ADA-immunodeficient patients. *Science* 1995; 270: 470–5.
7. McCusker C., Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011; 7 (Suppl 1): S11.
8. Fischer A., Le Deist F., Hacein-Bey-Abina S., Andre-Schmutz I., Basile Gde S., de Villartay J.P., et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev* 2003; 98–109.
9. Picard C., Gaspar B.H., Al-Herz W., Bousfiha A., Casanova J.L., Chatila T., et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2018; 38 (1): 96–128.
10. Gaspar H.B., Qasim W., Davies E.G., Rao K., Amrolia P.J., Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood* 2013; 122: 3749–58.
11. Ijspeert H., Driessen G.J., Moorhouse M.J., Hartwig N.G., Wolska-Kusnierz B., Kalwak K., et al. Similar recombination-activating gene (RAG) mutations result in similar immunobiological effects but in different clinical phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2014 Apr; 133 (4): 1124–33.
12. Brisse E., Wouters C.H., Matthys P. Advances in the pathogenesis of primary and secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: differences and similarities. *Br J Haematol* 2016 Jul; 174 (2): 203–17.
13. Henter J.I., Horne A., Arico M., Egeler R.M., Filipovich A.H., Imashuku S., et al. HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 124–31.
14. Filipovich A.H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 127–31.
15. Cesaro S., Locatelli F., Lanino E., Porta F., Di Maio L., Messina C., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for hemophagocytic lymphohistiocytosis: a retrospective analysis of data from the Italian Association of Pediatric Hematology Oncology (AIEOP). *Haematologica* 2008; 93: 1694–701.
16. Ochs H.D., Rosen F.S. The Wiskott-Aldrich syndrome. In Ochs H.D., Smith C.I.E., Puck J.M (eds): *Primary Immunodeficiency Diseases*. New-York, Oxford University Press 1999; 292–305.
17. Buchbinder D., Nugent D.J., Fillipovich A.H. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, current management, and emerging treatments *Appl Clin Genet* 2014; 7: 55–66.
18. Villa A., Notarangelo L., Macchi P., Mantuano E., Cavagni G., Brugnani D., et al. X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene. *Nat Genet* 1995; 9: 414–7.
19. Imai K., Morio T., Zhu Y., Jin Y., Itoh S., Kajiwar M., et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 2004; 103: 456–64.
20. Worth A.J.J., Thrasher A.J. Current and emerging treatment options for Wiskott-Aldrich syndrome. *Expert Rev. Clin Immunol* 2015; 11 (9): 1015–32.
21. Pai S.Y., Notarangelo L.D. Hematopoietic Cell Transplantation for Wiskott-Aldrich Syndrome: Advances in Biology and Future Directions for Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010 May; 30 (2): 179–94.
22. Moratto D., Giliani S., Bonfim C., Bonfim C.,

- Mazzolari E., Fischer A., et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980–2009: an international collaborative study. *Blood* 2011 Aug 11; 118 (6): 1675–84.
23. O'Neill S., Brault J., Stasia M.-J., Knaus U.G. Genetic disorders coupled to ROS deficiency. *Redox Biol* 2015 Dec; 6: 135–56.
 24. Kanariou M., Spanou K., Tantou S. Long-term observational studies of chronic granulomatous disease. *Curr Opin Hematol* 2018 Jan; 25 (1): 7–12.
 25. Beghin A., Comini M., Soresina A., Imberti L., Zucchi M., Plebani A., et al. Chronic Granulomatous Disease in children: a single center experience. *Clin Immunol* 2018 Mar; 188: 12–9.
 26. Roos D. Chronic granulomatous disease. *Br Med Bull* 2016 Jun; 118 (1): 50–63.
 27. Martire B., Rondelli R., Soresina A., Pignata C., Broccoletti T., Finocchi A., et al. Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with chronic granulomatous disease: an Italian multicenter study. *Clin Immunol* 2008; 126: 155–64.
 28. Winkelstein J.A., Marino M.C., Johnston R.B.Jr., Boyle J., Curnutte J., Gallin J.I., et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Balt)* 2000; 79: 155–69.
 29. Chiriac M., Salfa I., Di Matteo G., Rossi P., Finocchi A. Chronic granulomatous disease: Clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 2016 May; 27 (3): 242–53.
 30. Seger R.A., Gungor T., Belohradsky B.H., Blanche S., Bordigoni P., Di Bartolomeo P., et al. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985–2000. *Blood* 2002; 100: 4344–50.
 31. Soncini E., Slatter M.A., Jones L.B., Hughes S., Hodges S., Flood T.J., et al. Unrelated donor and HLA-identical sibling haematopoietic stem cell transplantation cure chronic granulomatous disease with good long-term outcome and growth. *Br J Haematol* 2009 Apr; 145(1): 73–83.
 32. Cole T., Pearce M.S., Cant A.J., Cale C.M., Goldblatt D., Gennery A.R. Clinical outcome in children with chronic granulomatous disease managed conservatively or with hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1150–5.
 33. Morillo-Gutierrez B., Beier R., Rao K., Burroughs L., Schulz A., Ewins A.M., et al. Treosulfan-based conditioning for allogeneic HSCT in children with chronic granulomatous disease: a multicenter experience. *Blood* 2016; 128 (3): 440–8.
 34. DiSanto J.P., Bonnefoy J.Y., Gauchat J.F., Fischer A., De Saint Basile G. CD40 ligand mutations in X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. *Nature* 1993; 361: 541–3.
 35. Aruffo A., Farrington M., Hollenbough D., Li X., Li X., Milatovich A., Nonoyama S., et al. The CD40 ligand, gp39, is defective in activated T cells from patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *Cell* 1993; 72: 291–300.
 36. Davies E.G., Thrasher A.J. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol* 2010 Apr; 149(2): 167–80.
 37. De la Morena M.T. Clinical Phenotypes of Hyper-IgM Syndromes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016 Nov–Dec; 4 (6): 1023–36.
 38. Gennery A.R., Khawaja K., Veys P., Bredius R.G., Notarangelo L.D., Mazzolari E., et al. Treatment of CD40 ligand deficiency by haemopoietic stem cell transplantation: a survey of the European experience, 1993–2002. *Blood* 2004; 103: 1152–7.
 39. De la Morena M.T., Leonard D., Torgerson T.R., Cabral-Marques O., Slatter M., Aghamohammadi A., et al. Long-term outcomes of 176 patients with X-linked hyper-IgM syndrome treated with or without hematopoietic cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2017 Apr; 139 (4): 1282–92.
 40. Uppuluri R., Jayaraman D., Sivasankaran M., Patel S., Swaminathan V.V., Vaidyanathan L., et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency Disorders: Experience from a Referral Center in India. *Indian Pediatr* 2018 Aug 15; 55 (8): 661–4.
 41. Лавриненко В.А., Марейко Ю.Е., Березовская Е.Ю., Стеганцева М.В., Минаковская Н.В., Белевцев М.В. Становление донорского химеризма у пациентов с первичными иммунодефицитами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология* 2018; 13 (2): 82–92.
 42. Patoroglu T., Akar H.H., Unal E., Ozdemir M.A., Karakukcu M. Hematopoietic Stem Cell Transplant for Primary Immunodeficiency Diseases: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant* 2017 Jun; 15 (3): 337–43.
 43. Mitchell R., Nivison-Smith I., Anazodo A., Tiedemann K., Shaw P., Teague L., et al. Outcomes of hematopoietic stemcell transplantation in primary immunodeficiency: a report from the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group and the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013 Mar; 19 (3): 338–43.
 44. Mitchell R. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Beyond Severe Combined Immunodeficiency: Seeking a Cure for Primary Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019 Mar; 7 (3): 776–85.
 45. Rao K., Adams S., Qasim W., Allwood Z., Worth A., Silva J., et al. Effect of stem cell source on long-term chimerism and event-free survival in children with primary immunodeficiency disorders after fludarabine and melphalan conditioning regimen. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1152–60.
 46. Hartz B., Marsh R., Rao K., Henter J.I., Jordan M., Filipovich L., et al. The minimum required level of donor chimerism in hereditary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2016; 127 (25): 3281–90.
 47. Pai S.Y., Logan B.R., Griffith L.M., Buckley R.H., Parrott R.E., Dvorak C.C., et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000–2009. *N Engl J Med* 2014 Jul 31; 371 (5): 434–46.

Опыт проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при аутосомно-рецессивном остеопетрозе у детей

А.Е. Буря¹, К.И. Киргизов², Е.А. Пристанскова¹, М.Б. Мельникова¹, В.В. Пальм¹,
С.В. Михайлова^{1,3}, Е.В. Скоробогатова¹

¹ Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» Минздрава России, Москва

Генерализованный остеопетроз (ГО) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением формирования костей скелета, костномозгового кроветворения, неврологическим дефицитом и слепотой. Основным методом терапии – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Цель работы: анализ опыта выполнения алло-ТГСК пациентам с аутосомно-рецессивной формой ГО в отделении трансплантации костного мозга РДКБ, оценка качества используемого протокола кондиционирования, его переносимости и эффективности. В период с 2010 по 2018 год в отделении ТКМ РДКБ проведена алло-ТГСК 7 пациентам с аутосомно-рецессивной формой ГО. Медиана возраста пациентов на момент ТГСК – 5,5 года (1–11 лет). Перед трансплантацией у 5 пациентов использовали миелоаблативный режим кондиционирования – треосульфан, флударабин, мельфалан; у одного пациента – треосульфан, флударабин, тиофосфамид; у одного – треосульфан с флударабином. При неродственных алло-ТГСК в кондиционирование был добавлен антимоцитарный иммуноглобулин (АТГ). Источники гемопоэтических стволовых клеток: неродственный донор HLA-10/10 совместимый костный мозг (n = 4), периферические стволовые клетки крови (ПСКК) (n = 1), HLA 8/10 и 9/10 пуповинная кровь 2 образца (n = 1), родственный донор HLA-10/10 совместимый ПСКК (n = 1). Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ): циклоsporин А/такролимус + метотрексат/микофенолата мофетил. Лейкоцитарное восстановление зафиксировано у 6 из 7 пациентов в период с +13 по +22-й день (медиана +17-й день). У реципиента пуповинной крови, получившего один миелоаблативный препарат, зафиксирована быстрая аутореконституция гемопоэза. Ранние посттрансплантационные осложнения: орофарингеальный мукозит до 2-й степени – у 6 пациентов; нейтропенический энтероколит до 2-й степени – у 4; до 3-й степени – у 3; сепсис – у 3 пациентов. Проявления РТПХ отмечены у 2 пациентов: кожная форма 1-й и 2-й степеней, кишечная форма 4-й степени. Был один летальный исход у пациента с нейродегенеративной формой остеопетроза на фоне нарастания гидроцефально-гипертензионного синдрома, сопровождающегося отеком головного мозга с вклиниванием его в большое затылочное отверстие. Этому пациенту провели вентрикулярное шунтирование на +25-й день после алло-ТГСК. У 5 успешно трансплантированных пациентов наблюдали гипофункцию трансплантата в течение 5–6 мес. после алло-ТГСК, далее происходила редукция экстрамедуллярного гемопоэза и стабилизация функции трансплантата. Через 2–5 мес. после трансплантации был отмечен период гиперкальциемии, купированный введением бифосфонатов. После алло-ТГСК состояние зрения пациентов не менялось. Начиная с 4–6-го мес. после трансплантации у 5 успешно трансплантированных пациентов происходил рост осевого скелета, уменьшалась выраженность деформации черепа на фоне отсутствия новых очагов компрессии черепных нервов. Дальнейшее психоречевое развитие пациентов соответствовало возрасту. Алло-ТГСК – эффективный метод системного лечения ГО. Поскольку поражение ЦНС после алло-ТГСК не корректируется, пациентам с тяжелой дисфункцией ЦНС проведение трансплантации не показано. Использование миелоаблативного режима кондиционирования с двумя алкилирующими препаратами обеспечивает аллогенную реконституцию гемопоэза. В посттрансплантационном периоде необходимо предупреждать развитие гиперкальциемии. Ранняя диагностика позволит управлять лечением пациентов с ГО: своевременно определять показания и выполнять алло-ТГСК, обеспечивать реабилитацию и предупреждать наступление тяжелой инвалидизации. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом Российской детской клинической больницы.

Ключевые слова: остеопетроз, аутосомно-рецессивный, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Контактная информация:

Буря Александра Евгеньевна,
врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
Адрес: 117997, г. Москва, Ленинский пр-кт, 117
E-mail: burya.a.e@gmail.com

Буря А.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 43–52.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-43-52

© 2019 by NMRC PHOI

Practice of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infantile autosomal recessive osteopetrosis

Correspondence:

Alexandra E. Burya, MD, hematologist at the Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Leninskiy prosp., 117 E-mail: burya.a.e@gmail.com

A.E. Burya¹, K.I. Kirgizov², E.A. Pristanskova¹, M.B. Melnikova¹, V.V. Palm¹, S.V. Mikhailova^{1,3}, E.V. Skorobogatova¹

¹Russian Children's Clinical Hospital of Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

²Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

³Research center for medical genetics, Moscow

Generalized osteopetrosis is a rare hereditary disease characterized by impairment of skeleton bones formation, bone marrow dysfunction, neurologic deficiency and blindness. The main treatment for osteopetrosis is an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). To review and analyze experience of Department of bone marrow transplantation of RDKB (BMT RDKB) of allo-HSCT for patients with autosomal recessive generalized osteopetrosis; to evaluate tolerability and efficacy of the conditioning regimen administered. Between 2010 to 2018 years, 7 patients (2-male, 5-female) with autosomal recessive generalized osteopetrosis underwent allo-HSCT in Department of bone marrow transplantation of RDKB. Median age at the moment of HSCT was 5,5 years (1–11 years). Before the transplantation myeloablative conditioning regimen was used: treosulfan, fludarabine and melphalan for 5 patients, treosulfan, fludarabine and thiopeta for 1 patient and treosulfan with fludarabine for 1 patient. In case of unrelated allo-HSCT antithymocyte globulin was added to the conditioning regimen. Bone marrow from matched (HLA- 10/10) unrelated donor was used for 4 patients, peripheral blood stem cells from matched unrelated donor was used for 1 patient, two grafts of unrelated umbilical cord blood (HLA 8/10 and 9/10) for 1 patient and peripheral blood stem cells from matched (HLA 10/10) from related donor – for 1 patient. For "graft-versus-host" disease (GVHD) prophylaxis either cyclosporine A/tacrolimus and methotrexate/ mofetil mycophenolate was used. White blood cell recovery had been achieved for 6 from 7 patients on +13 to +22 day (median +17 day). Quick autoreconstitution of hemopoiesis was observed for the recipient of umbilical cord blood who got one myeloablative drug. The following early post transplantation complications were registered: oropharyngeal mucositis up to II degree in 6 patients, neutropenic enterocolitis up to II degree in 4 patients, up to III degree in 3 patients, sepsis in 3 patients. The GVHD symptoms occurred in 2 cases: skin form of II degree in one patient and skin form of II degree and intestinal form of IV degree in another patient. One patient with neurodegenerative form of osteopetrosis died with increase of hypertensive-hydrocephalus syndrome, cerebral edema with downward cerebellar herniation. During 5–6 months after allo-HSCT the 5 successfully transplanted patients experienced poor graft function but then reduction of extramedullary hemopoiesis occurred and full engraftment was achieved. Hypercalcemia was reported in 2–5 months after allo-HSCT and was treated by administration of bisphosphonates. Visual impairment persisted after allo-HSCT. After 4–6 months after transplantation axis skeleton growth occurred for all 5 successfully transplanted patients, skull deformation reduced and no new zones of nerve's compression were observed. No patients had any developmental delays after the treatment. Allo-HSCT is an effective systemic treatment of autosomal recessive generalized osteopetrosis. However because serious neurodegenerative condition cannot be reversed by allo-HSCT, such treatment may not be recommended for patients with heavy CNS impairment. Myeloablative conditioning regimen with two alkylating agents provides allogeneic reconstitution of hemopoiesis. In post transplantation period, measures for hypercalcemia control are necessary. Early diagnostic of autosomal recessive generalized osteopetrosis can help to evaluate feasibility of allo-HSCT and to start treatment on time thus provide chance for long-term rehabilitation and prevention of serious disability. The study was approved by the Independent Ethics Committee of Russian Children's Clinical Hospital.

Key words: osteopetrosis, autosomal recessive, allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells

Burya A.E., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 43–52.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-43-52

Остеопетроз, известный также как «мраморная болезнь», – редкое генетическое заболевание, приводящее к дефициту или дисфункции остеокластов [1]. Остеокласт – единственная клетка, осуществляющая растворение минерализованного матрикса – солей кальция и коллагена, а также резорбцию кости. В результате замедления или отсутствия резорбции нарушается процесс ремоделирования кости, что вызывает диффузное склерозирование ткани. Разрастающийся костномозговой матрикс заполняет костномозговые «ниши» – естественные отверстия и каналы костей, вызывая их сужение [2].

Несмотря на то что первоначально при остеопетрозе поражаются кости, он оказывает множественное патологическое воздействие на органы и ткани [3]. Вторичное поражение нервной и кровеносной систем – обычно ведущий признак в клиниче-

ской картине заболевания. Остеопетроз проявляется анемией, тромбоцитопенией, обусловленными сокращением плацдарма костномозговых пространств и компенсаторным появлением экстрамедуллярного гемопоэза. Нарушение роста и формирования черепа приводит к дисбалансу роста головного мозга с первичным проявлением в виде гидроцефально-гипертензионного синдрома. Сужение каналов и отверстий черепа вызывает атрофию черепно-мозговых нервов. Около 75% случаев заболевания протекает с атрофическим поражением зрительного нерва, именно потеря зрения – основная причина ранней необратимой инвалидизации таких пациентов.

Склерозирование ткани кости – самый ранний признак заболевания, который выявляется на рентгенограммах уже в пренатальном периоде [4]. Определяются следующие рентгенологические признаки остеопетроза: диффузный склероз, нарушение

кортико-медуллярной дифференциации и симптомы «кость в кости» – симптом Арлекина, маска инопланетянина, симптом тельняшки, симптом сэндвича, симптом колбы. Рентгенологическая картина специфична и является достоверным диагностическим признаком «мраморной болезни».

Остеопетроз классифицируется по степени агрессивности процесса и варианту мутации. В зависимости от типа наследования остеопетроз разделяют на доминантный, промежуточный аутосомно-рецессивный, тяжелый аутосомно-рецессивный (инфантильный) и X-сцепленный рецессивный варианты [5–8].

В случае доминантного типа наследования заболевание имеет относительно благоприятное течение и редко проявляется ранее подросткового возраста. Аутосомно-рецессивная форма остеопетроза (MIOP) – это тяжелый прогрессирующий процесс. Клиническая презентация заболевания происходит на ранних сроках после рождения. Полиморфность клинической симптоматики, разная степень выраженности одних и тех же симптомов у разных больных осложняет и задерживает диагностику заболевания на месяцы и годы. Вместе с тем ранняя диагностика значительно улучшает результаты лечения и может предотвратить инвалидизацию пациентов. При отсутствии лечения заболевание приводит к летальному исходу в течение первых 10 лет жизни ребенка, и только 30% больных переживают 6-летний возраст [9].

Генетические поломки при заболевании гетерогенны: описаны мутации в 12 генах, ответственные за развитие аутосомно-рецессивной формы остеопетроза [10]. Патологическая транслокация может вызывать дисфункцию остеокластогенеза на разных этапах. Поломки в генах *RANK* и *RANCL* нарушают процесс дифференцировки остеокластов и приводят к снижению количества или отсутствию остеокластов в костном мозге. В 70% случаев транслокации вызывают нарушение остеокластогенеза на стадии функционирования остеокласта: *TCIRG1*, *CNCL7*, *OSTM1*, *CA-II*, *RLEKHM1*, *KINDIN-3*, *IKBKG (NEMO)*, *MITE* и др. [6, 11–14]. При мутациях с нарушениями на этапе функционирования остеокласта в пунктах костного мозга обнаруживают нормальное или повышенное количество функционально неактивных остеокластов.

При некоторых мутациях форма заболевания носит специфический характер и имеет четко очерченную сопутствующую патологическую симптоматику. Было доказано, что поломки генов *CLCN7*, *OSTM1* и *CA-II* играют автономную роль в развитии поражения ЦНС и вызывают первично-прогрессирующий липофусциноз головного мозга [14]. При редко встречающейся мутации в гене, кодирующем *CA-II*, параллельно остеопетрозу происходит развитие тубулярного

ацидоза канальцев почек, а при дальнейшем прогрессировании развивается кальциноз базальных ядер головного мозга. После алло-ТГСК у таких пациентов происходила компенсация поражения костей, но сохранялось течение тубулярного ацидоза. У части больных на поздних сроках после трансплантации отмечено прогрессирование поражения ЦНС [13, 15]. При другом редко встречаемом варианте заболевания с мутацией в гене *IKBKG (NEMO)* преобладают симптомы тяжелого иммунодефицита [1].

Частота встречаемости MIOP – около 1:200000 новорожденных. Сообщается о более высоком уровне заболеваемости в некоторых регионах России: в Республике Чувашия – 1:3500; в Республике Марий Эл – 1:14000 [16]; в международной практике: на островах Коста-Рики – 5:100000; в Средней Азии – 1:80000 [3, 16].

Частота встречаемости разных транслокаций неодинакова для разных генов. Самая часто описываемая мутация, встречающаяся в 50% случаев, – мутация в гене Т-клеточного иммунного регулятора 1-го типа (*TCIRG1*), который кодирует субъединицу $\alpha 3$ – субъединицу V-АТФазы, ответственной за перенос ионов H^+ в зону лизиса кости. Транслокации в гене *CLCN7* составляют 15% случаев, а в гене *OSTM1* – 5%. Оба эти гена участвуют в кодировке субъединиц канала, ответственного за перенос ионов хлора в зоне резорбции кости. Другие варианты мутаций относят к редким, их частота не превышает 1–4% в популяции больных. В 30% случаев не определяется ни одна из известных мутаций [14].

Обычно пациенты одного региона имеют один тип генетической транслокации. Для пациентов из Республики Чувашия характерна транслокация *TCIRG1 c.807+5G > A* [16]. Всего для гена *TCIRG1* описано около 50 вариантов мутаций, распространенных в разных регионах мира [17].

В последние годы происходит открытие новых мутаций и вариантов мутаций в пределах известных генов, ответственных за развитие остеопетроза, функциональные последствия и значение которых еще предстоит определить [3].

Заслуживает отдельного внимания клиническая презентация и обследование пациентов с остеопетрозом. Диагностировать спорадический случай остеопетроза при неспецифичности и многообразии клинической симптоматики можно в двух случаях: при рентгенологическом исследовании любой зоны или попытке выполнить костномозговую пункцию или любое другое хирургическое вмешательство в области кости. Невозможность прокола плотной кости направляет диагностический поиск. Трепанобиопсия и костномозговая пункция не входят в стандарт обследования пациента для постановки диагноза «остеопетроз».

Второй важный элемент диагностики – определение степени вовлечения в патологический процесс головного мозга и оценка вероятности развития нейродегенерации. Поражение головного мозга происходит параллельно основному патологическому процессу, утяжеляя его. По данным литературы и собственному опыту, пациенты с остеопетрозом всегда имеют задержку нервно-психического развития разной степени выраженности. В одних случаях это связано с первичной вовлеченностью головного мозга, обусловленной специфическими генетическими поломками, а в других – результат вторичного процесса на фоне краниосиностоза, гидроцефально-гипертензионного синдрома, формирования мальформации Киари, слепоты, сниженной двигательной активности. Оценка нервно-психического статуса пациента – один из основных факторов при определении показаний к аллогенной трансплантации [14].

Описаны редкие случаи атипичного начала проявления остеопетроза. Так, при варианте заболевания, ассоциированном с гомозиготной транслокацией *TCIRG1 c.1536C < A*, наблюдалась тяжелая гипокальциемия [18]. Заболевание дебютировало с появления гипокальциемических судорог у пациентки с гиповитаминозом Д3. Была отмечена резистентность гипокальциемии к стандартной терапии препаратами кальция и Д25(ОН). Лечение активной формой витамина Д3 – 1,25(ОН)2 было эффективно и продемонстрировало нормализацию показателей кальция и щелочной фосфатазы в крови. Данное осложнение связано с нарушением минерального баланса Ca/P в остеооне [18] и сочетанным нарушением ацидификации в остеокластах и париетальных клетках желудка [19]. В этой работе отмечен интересный факт раннего выявления рентгенологических симптомов остеопетроза: симптомы «кость в кости» определялись у ребенка на 46-й день после рождения, а признаки гепатоспленомегалии сформировались к 54-му дню.

На сегодняшний день алло-ТГСК – единственный метод эффективной рациональной терапии ауто-сомно-рецессивной формы остеопетроза. Трансплантация обеспечивает излечение и длительную выживаемость таких пациентов [3, 14]. Впервые ТГСК (HSCT) для лечения МНОП выполнена в 1976 году [20]. В 1980-м [21] показаны результаты успешно проведенных алло-ТГСК у таких больных. После трансплантации приживление донорских макрофагов и их преобразование в остеокласты восстанавливает ремоделирование и метаболизм костной ткани и создает условия для нормального гемопоэза. В посттрансплантационном периоде поражение костей претерпевает обратное развитие: восстанавливается рост и ремоделирование костей, происходит

редукция экстрамедуллярных очагов кроветворения. Однако при атрофическом поражении черепно-мозговых нервов или патологии ЦНС компенсации утраченных функций не происходит [9]. В случае развития первичной нейропатической формы заболевание имеет неблагоприятный прогноз – прогрессирование симптоматики приводит к смерти большинства пациентов в возрасте до 2 лет.

Исходы алло-ТГСК проанализированы Европейской группой трансплантации костного мозга (EBMT) [6]: 5-летняя выживаемость составила 88% для реципиентов родственного HLA-совместимого трансплантата; 80% – для реципиентов неродственного HLA-совместимого трансплантата; 66% – для гаплоидентичного трансплантата.

С целью уменьшения риска развития тяжелой РТПХ в качестве источника стволовых клеток приоритетно использование стволовых клеток костного мозга; в случае использования в качестве источника периферических стволовых клеток предлагается применение Т-клеточной деплеции (CD3+, CD19+) для снижения уровня до $10\text{--}50 \times 10^6/\text{кг}$.

Предпринимались попытки использования стволовых клеток пуповинной крови [4, 7] в качестве источника стволовых клеток. Лейкоцитарное приживление отмечено у 67% пациентов на +23-й день после трансплантации; 6-летняя выживаемость составила 46%. В связи с высоким риском неприживления/отторжения трансплантата применение трансплантата клеток пуповинной крови при ГО ограничено.

Для достижения успешности трансплантации используют миелоаблативный режим кондиционирования. Первоначально курс кондиционирования для таких пациентов включал бусульфан, циклофосфамид, алемтузумаб. Исследователи отмечают тот факт, что уровень токсических осложнений алло-ТГСК, таких как легочная артериальная гипертензия и веноокклюзионная болезнь печени, выше у пациентов с МНОП, чем в группах пациентов с другими нозологиями. При использовании циклофосфамида в режиме кондиционирования 5-летняя выживаемость для групп пациентов с родственным и неродственным совместимым донором составила 62 и 42% соответственно [6]. Проведено исследование использования вместо циклофосфамида флюдарабина, обладающего меньшей эндотелиальной токсичностью [3], при этом отмечено снижение доли токсических осложнений от кондиционирования при сохранении уровня приживления трансплантата. Проводятся пилотные исследования использования треоосульфана вместо бусульфана. В большинстве работ доказано снижение токсичности при треоосульфан-ассоциированном режиме и улучшение переносимости ТГСК у пациентов с МНОП [22]. Согласно рекомендациям [3, 14]

актуально использование как бусульфана, так и тресульфана в сочетании с флюдарабином в режимах кондиционирования.

Учитывая успешный опыт трансплантации с достижением перекрестной коррекции патологического процесса в ЦНС при мукополисахаридозе I типа (синдром Гурлер), проводились попытки трансплантации у пациентов с нейропатической формой остеопетроза. Трансплантацию выполняли у пациентов первых месяцев жизни – носителей транслокаций *CLCN7*, *OSTM1* – при условии отсутствия поражения головного мозга к моменту трансплантации [9, 23]. При использовании как бусульфана, так и тресульфана-аблативного режима кондиционирования не было получено «неврологического приживления» и заместительного эффекта трансплантата у пациентов с первичной нейропатической формой МНОР. Считается, что предшествующее тяжелое поражение ЦНС или наличие мутаций в генах, связанных с развитием поражения ЦНС, – противопоказание к проведению трансплантации [14].

При использовании гаплоидентичного донора успешность трансплантации резко снижается (около 25%) вследствие роста частоты развития гиподисфункции и отторжения трансплантата. Попытки использования трансплантата гаплоидентичного донора с применением циклофосфамида в посттрансплантационном периоде не доказали свою эффективность в данной группе больных в связи с возрастанием осложнений, обусловленных эндотелиальной токсичностью [24]. Проведено лечение 3 детей в возрасте до 1-го года с мутацией в гене *TCIRG1*. Только у одного из этих пациентов отмечено лейкоцитарное приживление с полным донорским химеризмом; у двух других пациентов наблюдалась гиподисфункция трансплантата с быстрым отторжением (оба пациента умерли от токсичности повторной трансплантации). Многообещающим выглядит использование Т-деплементированного гаплотрансплантата [25]: у 4 пациентов с МНОР на +100-й день после трансплантации достигнуто функционирование гемопоэза при полном донорском химеризме. В раннем посттрансплантационном периоде все пациенты получали дефибротид ввиду высокого риска осложнений, ассоциированных с эндотелиальной токсичностью: веноокклюзионная болезнь печени, легочная гипертензия, тромботическая микроангиопатия. Двум из 4 пациентов потребовалось проведение *boost* (введение дополнительного трансплантата ГСК без кондиционирования) в связи с отсутствием тромбоцитарного приживления на +45 и +49-й дни.

Посттрансплантационный период у пациентов с МНОР имеет особенности, более длительный период становления функции трансплантата [4]. При успешной трансплантации, полном донорском химеризме

и отсутствии осложнений может наблюдаться длительная гиподисфункция трансплантата с сохранением трансфузионной зависимости до 6 мес. (собственный опыт). В этот период у большинства больных регистрируется гиперкальциемия, что, вероятно, связано с приживлением остеокластов и их функцией. Уровень кальция нормализуется на фоне инфузионной терапии, использовании диуретиков. У части пациентов требуется использование бифосфонатов. Описаны случаи, когда гиперкальциемия носила тяжелый рецидивирующий характер, при этом показано эффективное использование денотузумаба (Пролиа) [26].

По данным литературы, у пациентов с ГО наблюдается большая частота таких осложнений, как веноокклюзионная болезнь печени, развитие пульмонарной артериальной гипертензии, идиопатической пневмонии в период до 90 дней после трансплантации. Описан случай развития пульмонарной артериальной гипертензии позднее 100-го дня после трансплантации у пациента, не имевшего тяжелых осложнений, находившегося на амбулаторном наблюдении в хорошем соматическом статусе. Остается неясным патогенетический механизм развития отсроченных осложнений у пациентов с остеопетрозом; не обнаружено пока и достоверной лекарственной обусловленности развития пульмонарной артериальной гипертензии [27].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2010 по 2018 год в отделении ТКМ РДКБ выполнена алло-ТГСК у 7 пациентов с аутосомно-рецессивной формой ГО (2 мальчика и 5 девочек). Медиана возраста пациентов на момент трансплантации составила 3,6 года (1–11 лет). Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом Российской детской клинической больницы.

У всех пациентов симптомы заболевания появились в ранние сроки после рождения: гидроцефальный синдром был выявлен у детей в возрасте от 0 до 4 мес., у одного пациента отмечали выраженный краниосиностоз, в момент родов развилось внутрижелудочковое кровоизлияние. Атрофию зрительного нерва, впервые проявившуюся в возрасте 2–4 мес., диагностировали у всех 7 пациентов; только у одного из них атрофия была односторонней. Анемия и тромбоцитопения средней степени тяжести появились у детей в период от 1 до 9 мес. жизни. Гепатоспленомегалия диагностирована у всех пациентов до 9 мес. жизни. На момент диагностики у всех детей были отмечены омоложение лейкоцитарной формулы, анемия, тромбоцитопения, гепатоспленомегалия, гиперспленизм. Тяжелая гипокальциемия не отмече-

на ни у одного пациента. У всех детей было нарушено формирование зубов. Поражение челюстей, остеомиелит выявлены у 4 пациентов. У 3 детей младше 2 лет остеомиелита не было; вероятно, это связано с отсутствием микротравматизации твердой пищей.

У всех пациентов были сложности с диагностикой заболевания; диагноз был установлен в возрасте от 9 мес. до 5 лет (медиана – 2,3 года).

Генетическое исследование, проведенное 3 пациентам из Чувашии и одному из Нижнего Новгорода, показало наличие характерной генетической транслокации *TCIRG1* с.807+5G > A. У 3 остальных пациентов при генетическом исследовании генов *TCIRG1*, *CLCN7*, *PLEKLE* транслокации не обнаружены.

В неврологическом статусе 6 пациентов отмечена умеренно выраженная степень задержки психомоторного развития; череп – ассиметричный, гидроцефальной формы, мозговой отдел преобладал над лицевым. Ликвородинамика субкомпенсирована, по данным КТ/МРТ-исследования. У 2 из 7 пациентов отмечено формирование мальформации Киари. У одного пациента с генотипом *TCIRG1* с.807+5G > A, перенесшего внутрижелудочковое кровоизлияние во время родов на фоне тяжелого краниосиностаза, в неврологическом статусе отмечена грубая задержка психомоторного развития. У этого пациента внешние размеры черепа соответствовали возрастной норме, наблюдалось увеличение размеров большого родничка и его выбухание. По данным КТ-головного мозга, размеры полостей черепа резко сужены, имеются признаки гипертензионно-гидроцефального синдрома, перивентрикулярно снижение плотности белого вещества, корковая атрофия, снижение плотности паренхимы затылочных долей, проминирование паренхимы мозга в области большого родничка и каудальная эктопия миндалин мозжечка в области большого затылочного отверстия. Констатировано развитие вторичной нейродегенеративной формы остеопетроза.

У всех пациентов использовали миелоаблативный режим кондиционирования: тресульфат – 42 г/м²; флударабин – 150 мг/м²; мельфалан – 140 мг/м² (у 4 пациентов) или тиофосфамид – 10 мг/кг (у 1 пациента). В случае неродственных алло-ТГСК при кондиционировании с иммуносупрессивной целью вводили АТГ в дозе 90 мг/кг. У одного пациента в кондиционировании использовали один алкилирующий агент – тресульфат в комбинации с флударабином и АТГ.

Алло-ТГСК от полностью совместимого неродственного донора была выполнена 5 пациентам (4 – костный мозг; 1 – периферические стволовые клетки крови); одному пациенту – трансплантация периферических стволовых клеток крови от полно-

стью совместимого родственного донора, одному – два образца неродственной пуповинной крови с совместимостью 8/10 и 9/10 по HLA-системе.

Доза CD34+ клеток составила 1,1 × 10⁶/кг для пуповинной крови и 6,9 × 10⁶/кг – 9,5 × 10⁶/кг (медиана 8,1 × 10⁶/кг) – для КМ и ПСК. Профилактику РТПХ проводили с использованием ритуксимаба, метотрексата, такролимуса/циклоспорина А.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Восстановление донорского лейкопоза было зафиксировано у 6 из 7 пациентов в период с +13 по +22-й день (медиана +17-й день). У реципиента пуповинной крови, получившего один миелоаблативный препарат в кондиционировании, приживление трансплантата не зафиксировано, восстановился собственный гемопоэз.

У 5 из 6 пациентов на +30-й день после алло-ТГСК был отмечен полный донорский химеризм; у одного – смешанный химеризм; доля собственных клеток нарастала и к +90-му дню составила 50%. Проводили терапию флударабином – 90 мг/м², дополненную тремя трансфузиями донорских лимфоцитов (максимальная доза – 6,5 × 10⁶/кг); после этого зафиксировано достижение донорского химеризма в течение 2 мес.

Ранний посттрансплантационный период осложнялся орофарингеальным мукозитом до 2-й степени тяжести у 7 пациентов; нейтропенический энтероколит до 2-й степени развивался у 4 пациентов; 3-й степени – у 3 пациентов. Грамотрицательный сепсис возник у 3 пациентов (двое из них успешно вылечены); у двоих была отмечена транзиторная ЦМВ-виремия.

В период восстановления лейкопоза у одного пациента, трансплантированного от неродственного донора, развилась кожная форма РТПХ 1-й степени. Этот пациент имел смешанный химеризм на +30-й день от ТГСК. У другого пациента на +40-й день было отмечено развитие до 4-й степени интестинальной формы РТПХ, которая имела затяжное рецидивирующее течение и была купирована через 6 мес. после возникновения. У этого пациента сохранялся полный донорский химеризм в течение всего периода после ТГСК.

Поздние осложнения трансплантации. У всех успешно трансплантированных 5 пациентов была отмечена гипофункция трансплантата в течение 5 мес. после трансплантации, требовавшая дополнительных трансфузий компонентов крови. У всех пациентов через 2–5 мес. после трансплантации наблюдался недлительный период гиперкальциемии, купированный 1–2 введениями бифосфонатов и инфузионной терапией.

Неблагоприятный исход заболевания наблюдался у двух пациентов. Один летальный исход произошел у ребенка с нейродегенеративной формой остеопетроза, выраженным нарушением ликвородинамики на ранних сроках после трансплантации на фоне нарастания гидроцефально-гипертензионного синдрома, сопровождающегося отеком и набуханием вещества головного мозга с вклиниванием его в большое затылочное отверстие. Этому пациенту было проведено вентрикулярное шунтирование на +21-й день после ТГСК с целью снижения внутричерепного давления; отмечено приживление донорского трансплантата и на +30-й день зафиксирован полный донорский химеризм. Во втором случае наблюдалось первичное неприживление трансплантата у реципиента пуповинной крови; к +60-му дню произошла реконституция собственного гемопоэза. После выписки из отделения дальнейшая судьба этого пациента не известна.

Через 4–6 мес. после трансплантации у пяти успешно трансплантированных пациентов восстанавливался рост осевого скелета. На момент трансплантации дефицит роста у пациентов в возрасте до 5 лет составлял 7 см от нижней границы среднего значения, а у пациента 11 лет – 13 см от нижней границы возрастной нормы. Через два года после трансплантации отставание роста у этих пациентов, включая ребенка, трансплантированного в 11 лет, сократилось до 3–4 см от нижней границы возрастной нормы.

У всех пациентов уменьшилась выраженность деформации черепа на фоне отсутствия новых очагов компрессии черепных нервов. У пациента в возрасте 11 лет сохраняется выраженная деформация черепа, экзофтальм, что привело к развитию депрессивного состояния в пубертате. МРТ-исследование пациентов в динамике демонстрирует уменьшение выраженности гидроцефально-гипертензионного синдрома,

его компенсацию, однако не произошло увеличения размера просвета канала зрительного нерва (рисунки 1, 2).

После трансплантации состояние зрения пациентов не изменилось: ребенок, имевший одностороннее повреждение зрительного нерва, сохранил зрение, а у 4 пациентов сохранилось только светоощущение.

Таким образом, успешно завершены 5 аллогенных трансплантаций; длительность посттрансплантационного наблюдения – от 8 до 50 мес. (медиана – 30 мес.). Трансфузионная зависимость у всех пациентов сохранялась до 5 мес., это связано с малым плацдармом костномозгового кроветворения, гиперспленизмом и сменой группы крови. В течение 5–6 мес. после трансплантации у всех детей отмечено сохранение и нарастание органомегалии, а затем сокращение размеров печени и селезенки, редукция экстрамедуллярного гемопоэза. В настоящее время у всех пациентов наблюдается стабильная функция трансплантата.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Алло-ТГСК – единственный на сегодня эффективный метод терапии у пациентов с аутосомно-рецессивной формой остеопетроза. Эффективность этой процедуры обусловлена восстановлением функции остеокластов донорскими клетками трансплантата. В результате трансплантации происходят восстановление ремоделирования костей скелета, формирование плацдарма костномозгового кроветворения, инволюция экстрамедуллярного гемопоэза; создаются условия для роста и психоневрологического развития ребенка.

Однако алло-ТГСК эффективна не при всех формах остеопетроза. Для предсказания эффективности этой процедуры перед ее выполнением в междуна-

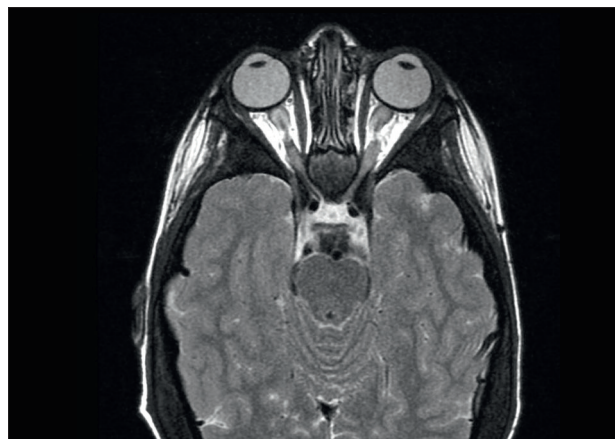
Рисунок 1

Компьютерная томография головного мозга: состояние канала зрительного нерва до ТГСК у пациента РДКБ (собственные данные)



Рисунок 2

Компьютерная томография головного мозга: состояние канала зрительного нерва после ТГСК у пациента РДКБ (собственные данные)



родной практике определяют вариант генетической поломки, а также оценивают неврологический статус пациента. На данный момент определение генетического варианта заболевания возможно только в 70% случаев; у остальных пациентов с характерной клинической и рентгенологической картиной заболевания генетический вариант его не известен. В литературе описаны два возможных генетических варианта, при которых алло-ТГСК неэффективна. Один из них – повреждение в гене *RANKL*, функция которого не восстанавливается после алло-ТГСК и обусловлена другим патологическим механизмом, не связанным с функцией остеокластов. Этот вариант остеопетроза, по данным литературы, встречается в 1–2% случаев. Второй вариант предсказуемой неэффективности процедуры – развитие у пациента тяжелого неврологического дефицита первичного и вторичного происхождения.

По данным литературы, повреждения в генах *CLCN7* и *OSTM1* выделены как варианты заболевания, протекающие с сопутствующим тяжелым повреждением ЦНС. Не доказано, что первичное поражение ЦНС встречается только при этих вариантах поломки генов, участвующих в остеокластогенезе. Более того, определить известные генетические варианты не удастся в 30% случаев. А при наличии мутации *CLCN7* гена имеется промежуточный вариант течения остеопетроза, характерный отсроченным началом первичных проявлений. У таких пациентов заболевание проявляется в возрасте старше 1–2 лет и имеет относительно мягкое течение без органического поражения ЦНС, оцениваемого по компьютерной визуализации.

Возможная эффективность процедуры алло-ТГСК для данной группы пациентов не определена. Важно подчеркнуть, что без точной генетической диагностики трудно определить наличие первичного неврологического поражения, так как развитие остеопетроза приводит к вторичному повреждению ЦНС, а первичное повреждение ЦНС у ребенка на ранних сроках после рождения не всегда имеет клиническую манифестацию и проявления по данным компьютерной томографии или МРТ. В нашем исследовании процедуру ТГСК проводили 4 пациентам старше 2 лет, когда заболевание находилось в стадии стабилизации, компенсации, это позволяло исключить пациентов с тяжелыми формами поражения ЦНС уже по неврологическому статусу. Показано, что ТГСК пациенту с нейродегенеративной формой заболевания, обусловленной выраженным ранним краниосиностозом, неэффективна. Невозможность компенсации ликвородинамики в случае развития синдромов, связанных с нарушением «капиллярной проницаемости» вследствие эндотелиального поражения, приводит к ограничению

выполнения алло-ТГСК. Есть основание предполагать, что пациенты не только с первичными нейродегенеративными формами заболевания, но и с любым вариантом раннего тяжелого поражения ЦНС не достигают фазы стабилизации и умирают в раннем возрасте.

Вместе с тем, по данным международных исследований, показано, что проведение трансплантации более эффективно в раннем возрасте, так как в этом случае возможно сохранение функции черепно-мозговых нервов, в первую очередь зрения. Двустороннее поражение зрительных нервов – главная причина тяжелой инвалидизации таких больных. Основной задачей для улучшения лечения больных является ранняя диагностика остеопетроза. В основе диагностики лежит выявление больных с системными повреждениями, характерными для остеопетроза. Так, в группе пациентов с гидроцефально-гипертензионным синдромом следует выделять пациентов с гематологическими проявлениями и выполнять рентгенодиагностику для выявления признаков остеопетроза. Для детей с указанными симптомами из эндемических регионов республик Чувашия и Марий Эл такая диагностика должна быть обязательной.

Решение о необходимости трансплантации следует принимать не только на основе оценки неврологического статуса, но и с учетом данных визуализации (КТ и МРТ) и генетических показателей для получения более объективной картины процесса и возможности проводить динамический контроль и пренатальную диагностику. В нашей клинике рассматривается необходимость организации консолидационного центра, где проводилась бы оценка данных инструментальных и генетических исследований пациентов с МНОП и формировался опыт проведения ТГСК. Учитывая значительное количество генетических aberrаций при остеопетрозе, в практических целях для решения вопроса о проведении трансплантации необходимо оценить наличие мутаций генов *RANKL*, *OSTM1*, *CLCN7* (с ранним клиническим дебютом) для исключения вариантов заболевания, при которых лечение с использованием алло-ТГСК заведомо не эффективно.

На основании нашего клинического опыта имеется два практических варианта подходов к проведению трансплантации. В нашей клинике проходили лечение пациенты старше 1–1,5 года, в компенсаторной стадии течения остеопетроза. Оценка неврологического статуса этих пациентов не сложна – осмотр и инструментальное обследование (МРТ или КТ головного мозга). Как показывает наш опыт, проведение трансплантации у таких пациентов эффективно восполняет дефекты кроветворения, развития мышечной и костной систем; происходит дальнейшее психоневрологическое развитие, но поражение

черепно-мозговых нервов, в первую очередь зрения, приводит к необратимой инвалидизации пациентов этой группы.

Второй путь основан на имеющихся литературных данных и предполагает проведение алло-ТГСК в раннем возрасте – до 1 года. Ранние сроки ТГСК могут снизить процент больных с потерей зрения, обеспечить гармоничное нервно-психическое и физическое развитие пациентов. Однако проведение алло-ТГСК в ранние сроки, вероятно, снизит процент успешности процедуры. На ранних этапах развития заболевания нет достоверных способов предсказания и оценки развития неврологического поражения. Возможно, более позднее появление и прогрессирование поражения ЦНС при остеопетрозе может не иметь четких диагностических критериев, по данным инструментальных исследований к моменту ТГСК. Предварительно следует исключить пациентов с генетическими абберациями, при которых ТГСК неэффективна. Остается открытым вопрос эффективности трансплантации для лечения промежуточной формы у пациента с мутацией *CLCN7*.

В нашем исследовании задержка психомоторного развития в рамках гидроцефально-гипертензионного синдрома была у всех 7 пациентов с дебютом в возрасте от 1 до 4 мес. Однако пациент, которому была выполнена успешная трансплантация в возрасте 3 лет, сохранил зрение и успевает в обычной средней школе. Существует сложность объективной оценки неврологического статуса таких пациентов. Мы принимали коллегиальное решение о проведении трансплантации – неврологом и трансплантологом индивидуально для каждого пациента.

Еще одна «серая» зона в подходах к лечению остеопетроза – оперативное лечение таких пациентов. Существуют сложности при составлении лечебного плана, связанные с определением показаний, времени выполнения операции, а также, например, с необходимостью профилактической установки люмбоперитонеального шунта. По-видимому, у боль-

шинства пациентов потеря зрения происходит за счет нарушения венозного оттока на фоне повышенного внутричерепного давления, что подталкивает доктора к скорейшему выполнению трансплантации как наименее травматичному и общезффективному варианту лечения.

Таким образом, раннее проведение алло-ТГСК обеспечивает большую терапевтическую эффективность процедуры, но при этом возможно повышение частоты неудач, обусловленное попаданием на трансплантацию пациентов с прогрессирующим ухудшением неврологического статуса.

ВЫВОДЫ

Необходимо организовать раннюю диагностику остеопетроза по крайней мере в эндемических районах [10]. Следует проводить психоневрологическое обследование, МРТ-КТИ-визуализацию, генетические исследования для исключения форм остеопетроза, не поддающихся лечению с применением ТГСК, а также с целью накопления базы данных. Алло-ТГСК следует проводить на ранней стадии заболевания для предупреждения тяжелой инвалидизации пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

Kirgizov K.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

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

Melnikova M.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3616-1976>

Palm V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8436-1070>

Mikhailova S.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2115-985X>

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

Литература

1. Askmyr M.K., Fasth A., Richter J. Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. *Br J Haematol* 2008 Mar; 140: 597–609.
2. Boyce B.F., Yao Z., Xing L. Osteoclasts have multiple roles in bone in addition to bone resorption. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009; 19: 171–80.
3. Natsheh J., Drozdinsky G., Simanovsky N., Lamdan R., Erlich O., Gorelik N., et al. Improved Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Infantile Malignant Osteopetrosis Using Fludarabine-Based Conditioning. *Pediatr Blood Cancer* 2016 Mar; 63: 535–40.
4. Orchard P.J., Fasth A.L., Le Rademacher J., He W., Boelens J.J., Horwitz E.M., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infantile osteopetrosis. *Blood* 2015 Jul 9; 126: 270–6.
5. Stark Z., Savarirayan R. Osteopetrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009 Feb 20; 4: 5.
6. Sobacchi C., Villa A., Schulz A., Kornak U. *CLCN7-Related Osteopetrosis*. In: GeneReviews((R)), M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J.H. Bean, K. Stephens., et al. Eds., ed Seattle (WA), 2016.
7. Chiesa R., Ruggeri A., Paviglianiti A., Zecca M., Gonzalez-Vicent M., Bordon V., et al. Outcomes after Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation for Children

- with Osteopetrosis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016 Nov; 22: 1997–2002.
8. Steward C.G. Hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis. *Pediatr Clin North Am* 2010 Feb; 57: 171–80.
 9. Overholt K.M., Rose M.J., Joshi S., Herman G.E., Bajwa R., Abu-Arja R., et al. Hematopoietic cell transplantation for a child with OSTM1 osteopetrosis. *Blood Adv* 2017 Jan 10; 1: 279–81.
 10. Sobacchi C., Frattini A., Orchard P., Porras O., Tezcan I., Andolina M., et al. The mutational spectrum of human malignant autosomal recessive osteopetrosis. *Hum Mol Genet* 2001 Aug 15; 10: 1767–73.
 11. George A., Zand D.J., Hufnagel R.B., Sharma R., Sergeev Y.V., Legare J.M., et al. Biallelic Mutations in MITF Cause Coloboma, Osteopetrosis, Micro-phthalia, Macrocephaly, Albinism, and Deafness. *Am J Hum Genet* 2016 Dec 1; 99: 1388–94.
 12. Stattin E.L., Henning P., Klar J., McDermott E., Stecksén-Blicks C., Sandström P.E., et al. SNX10 gene mutation leading to osteopetrosis with dysfunctional osteoclasts. *Sci Rep* 2017 Jun 7; 7: 3012.
 13. Laway B.A., Mubarik I. Renal Tubular Acidosis, Osteopetrosis, and Cerebral Calcification: A Rare Syndrome Caused by Carbonic Anhydrase II Deficiency. *Indian J Nephrol* 2017 Jul-Aug; 27: 330–1.
 14. Schulz A. Osteopetrosis – Consensus Guide-lines of the ESID and the EBMT Working Party Inborn Errors [online]; <https://esid.org/layout/set/print/Working-Parties/Inborn-Errors-Working-Party-IEWP/Resources/UPDATE-on-the-study-Genotype-phenotype-correlation-and-resulting-treatment-decisions-in-Osteopetrosis>, 2011.
 15. McMahon C., Will A., Hu P., Shah G.N., Sly W.S., Smith O.P. Bone marrow transplantation corrects osteopetrosis in the carbonic anhydrase II deficiency syndrome. *Blood* 2001 Apr; 97:1947–50.
 16. Bliznetz E.A., Tverskaya S.M., Zinchenko R.A., Abrukova A.V., Savaskina E.N., Nikulin M.V., et al. Genetic analysis of autosomal recessive osteopetrosis in Chuvashiya: the unique splice site mutation in TCIRG1 gene spread by the founder effect. *Eur J Hum Genet* 2009 May; 17: 664–72.
 17. Cao W.H., Wei W.B., Yu G., Li L., Wu Q. Complex Heterozygous Mutation in the T-cell Immune Regulator 1 Gene Associated with Severe Ocular Characteristics of Osteopetrosis in an Infant. *Chin Med J (Engl)* 2018 Feb 5; 131: 354–6.
 18. Olgac A., Tümer L., Boyunaga O., Kizilkaya M., Hasanoglu A. Diagnostic dilemma: osteopetrosis with superimposed rickets causing neonatal hypocalcemia. *J Trop Pediatr* 2015 Apr; 61: 146–50.
 19. Barvencik F., Kurth I., Koehne T., Stauber T., Zustin J., Tsiakas K., et al. CLCN7 and TCIRG1 mutations differentially affect bone matrix mineralization in osteopetrotic individuals. *J Bone Miner Res* 2014 Apr; 29: 982–91.
 20. Ballet J.J., Griscelli C., Coutris C., Milhau G., Maroteaux P. Bone-marrow transplantation in osteopetrosis. *Lancet* 1977 Nov 26; 2: 1137.
 21. Coccia P.F., Krivit W., Cervenka J., Clawson C., Kersey J.H., Kim T.H., et al. Successful Bone-Marrow Transplantation for Infantile Malignant Osteopetrosis. *New England Journal of Medicine* 1980; 302: 701–8.
 22. Shadur B., Zaidman I., NaserEddin A., Lokshin E., Hussein F., Oron H.C., et al. Successful hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis using reduced intensity conditioning. *Pediatr Blood Cancer* 2018 Feb 22.
 23. Kasper D., Planells-Cases R.J., Fuhrmann C., Scheel O., Zeitz O., Ruether K., et al. Loss of the chloride channel CLC-7 leads to lysosomal storage disease and neurodegeneration. *EMBO J* 2005 Mar 9; 24: 1079–91.
 24. Bahr T.L., Lund T., Sando N.M., Orchard P.J., Miller W.P. Haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide following reduced-intensity conditioning for osteopetrosis: outcomes in three children. *Bone Marrow Transplant* 2016 Nov; 51: 1546–8.
 25. Moshous F.T.D., Castelle M., Elkaïm E.M.-L., Fremont A.M., Cavazzana M., Schulz A., et al. Excellent donor engraftment after T-cell replete haploidentical bone marrow transplantation in Malignant Infantile Osteopetrosis – a preliminary single center experience. In EBMT, Valencia, Spain, 2016, p. S261.
 26. Shroff R., Beringer O., Rao K., Hofbauer L.C., Schulz A. Denosumab for post-transplantation hypercalcemia in osteopetrosis. *N Engl J Med* 2012 Nov 1; 367: 1766–7.
 27. Kuroyanagi Y., Kawasaki H., Noda Y., Ohmachi T., Sekiya S., Yoshimura K., et al. A fatal case of infantile malignant osteopetrosis complicated by pulmonary arterial hypertension after hematopoietic stem cell transplantation. *Tohoku J Exp Med* 2014 Dec; 234: 309–12.

Инвазивный кандидоз/кандидемия у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

И.В. Маркова¹, Ю.А. Рогачева¹, М.О. Попова¹, А.Г. Волкова¹, К.А. Екушов¹,
А.С. Фролова¹, А.Н. Швецов¹, И.Ю. Николаев¹, С.М. Игнатова², Т.С. Богомолова²,
О.Н. Пинегина¹, А.Г. Геворгян¹, О.В. Паина¹, Т.А. Быкова¹, О.В. Голощапов¹,
М.Д. Владовская¹, И.С. Моисеев¹, Л.С. Зубаровская¹, Н.Н. Климко^{1,2}, Б.В. Афанасьев¹

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой», Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

Инвазивный микоз, обусловленный грибами *Candida spp.*, – инвазивный кандидоз/кандидемия – жизнеугрожающее осложнение у иммуносупрессированных пациентов. Данные об эпидемиологии инвазивного кандидоза (ИК) у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) ограничены отдельными публикациями. Цель исследования: изучить эпидемиологию ИК у пациентов детского возраста (1 года – 18 лет) после ТГСК. В период с сентября 2009 по июнь 2016 года в клинике НИИ ДОГ ИТ им. Р.М. Горбачевой пациентам в возрасте от 0 до 18 лет было выполнено 754 ТГСК: 494 аллогенных (алло-ТГСК) и 260 аутологичных (ауто-ТГСК) трансплантаций. Исследование поддержано Независимым этическим комитетом НИИ ДОГ ИТ им. Р.М. Горбачевой. Ретроспективно проанализирована группа пациентов детского возраста (n = 22), у которых после ТГСК развился ИК. Медиана возраста составила 8 лет (от 3 мес. до 18 лет). Частота ИК после ТГСК – 2,9%: после алло-ТГСК – 3% (n = 15); после ауто-ТГСК – 2,7% (n = 7). Возбудителями инвазивного кандидоза были *Candida parapsilosis* (50%), *Candida albicans* (27%), *Candida krusei* (14%), *Candida tropicalis* (5%) и *Candida dubliniensis* (4%). Чаще ИК развивался у пациентов с острыми лейкозами (45,4%). Медиана срока развития ИК после алло-ТГСК составила 63 дня (от 4 до 243 дней); после ауто-ТГСК – 12 дней (от 3 до 20 дней). Повышение температуры тела выше 38 °С отмечали у 100% больных, сепсис – у 32%. Противогрибковые лекарственные средства получали 81,9% больных: триазолы (вориконазол, флуконазол) – 31,8%; липидный амфотерицин В – 27,2%; эхинокандины – 22,7%. У 4 (18,1%) пациентов терапию не назначили в связи с ранней летальностью. Общая выживаемость в течение 30 дней после постановки диагноза ИК в общей группе пациентов – 50%. Удаление (смена) ЦВК сразу после диагностики ИК достоверно улучшало общую выживаемость (70 и 33%; p = 0,035). Частота ИК у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток составила 2,9%. Инвазивный кандидоз чаще развивается у пациентов с острыми лейкозами как позднее осложнение ТГСК. Основной возбудитель – *Candida parapsilosis*. Общая выживаемость в течение 30 дней от постановки диагноза ИК составляет 50%; раннее удаление (смена) ЦВК достоверно повышает эффективность лечения.

Ключевые слова: инвазивный кандидоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети

Маркова И.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 53–58.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-53-58

Invasive candidiasis in children after hematopoietic stem cell transplantation

I.V. Markova¹, Yu.A. Rogacheva¹, M.O. Popova¹, A.G. Volkova¹, K.A. Ekushov¹, A.S. Frolova¹,
A.N. Shvetcov¹, I.Y. Nikolaev¹, S.M. Ignatyeva², T.S. Bogomolova², O.N. Pinegina¹, A.G. Gevorgian¹,
O.V. Paina¹, T.A. Bykova¹, O.V. Goloshchapov¹, M.D. Vladovskaya¹, I.S. Moiseev¹,
L.S. Zubarovskaya¹, N.N. Klimko^{1,2}, B.V. Afanasyev¹

¹ First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Saint-Petersburg
² I. Metchnikov North-Western State Medical University, Kashkin Research Institute of Medical Mycology, Saint-Petersburg

Invasive fungal disease due to *Candida spp.* – Invasive candidiasis/candidaemia, is a life-threatening complication in immunosuppressed patients. The publications on epidemiology of invasive candidiasis (IC) in children after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is limited. The purpose of the study was to study the epidemiology of IC in children after HSCT for the 7 years in Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. In 2009–2016 yy have been performed 754 HSCT in children: 494 allogeneic and 260 autologous. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children's Oncology, Hematology and Transplantation. A retrospective study included 22 cases of invasive candidiasis in after HSCT. EORTC/MSG 2008 criteria were used for the diagnosis of proven invasive candidiasis as well as to evaluate response to therapy. Incidence of IC was 2.9%: allo-HSCT – 3% (n = 15), auto-HSCT – 2.7% (n = 7). The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. The etiology: *Candida parapsilosis* – 50%, *Candida albicans* – 27%, *Candida krusei* – 14%, *Candida tropicalis* – 5%, *Candida dubliniensis* – 4%. The most frequent underlying diseases was acute leukemia – 45% (n = 10). The median age was 8 y.o. (3 month–18 years). The median day of onset of IC after allo-HSCT was 63 days (4–243), auto-HSCT – 12 days (3–20). Febrile

Контактная информация:

Попова Марина Олеговна, канд. мед. наук, врач-гематолог ОТКМ для взрослых, НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии ФПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8
E-mail: marina.popova.spb@gmail.com

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Marina O. Popova, MD, PhD, hematologist at BMT department for adults Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children's Oncology, Hematology and Transplantation, Associate Professor at the Department of hematology, transfusiology and transplantation at the First I. Pavlov State Medical University of St. Petersburg.
Address: Russia 197022, Saint-Petersburg, Tolstoy st., 6/8
E-mail: marina.popova.spb@gmail.com

fever was the main clinical symptom; septic syndrome develops in 32% cases. Antifungal therapy was with echinocandins – 23%, lipid amphotericin B – 27%, triazole (fluconazole, voriconazole) – 32%, without therapy (due to early mortality) – 18%. Overall survival (OS) at 30 days from diagnosis of invasive candidiasis was 50%. The central venous catheter (CVC) removal was the only factor significantly improved OS (70% vs 33%, $p = 0,035$). Incidence of invasive candidiasis in children after hematopoietic stem cell transplantation was 2.9%. The main etiology agent was *Candida parapsilosis*. Invasive candidiasis infections most often affect leukemia patients, after allo-HSCT developed later than auto-HSCT. Overall survival at 30 days from the diagnosis was 50%. Removing of CVC improved overall survival in children with invasive candida infections after HSCT.

Key words: Invasive candidiasis, hematopoietic stem cell transplantation, children

Markova I.V., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 53–58.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-53-58

Риск развития тяжелых инфекционных осложнений у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) – и у детей, и у взрослых – остается высоким, несмотря на разработку и внедрение в клиническую практику новых диагностических алгоритмов и расширение арсенала современных препаратов [1]. Инфекции, вызванные микроскопическими грибами, – инвазивные микозы (ИМ) – по-прежнему составляют значительную часть в структуре инфекционных осложнений после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [2]. По данным опубликованных исследований, наиболее частые возбудители ИМ у пациентов с различными гематологическими и онкологическими заболеваниями после ТГСК – плесневые и дрожжевые грибы [3]. В последнее время за счет улучшения диагностики и сопроводительной терапии отмечается изменение эпидемиологии ИМ, а именно появление ИМ, обусловленных редкими возбудителями [4]. Вопросы эпидемиологии инвазивного аспергиллеза и мукормикоза у детей с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями описаны подробно [5, 6], при этом данные об эпидемиологии инвазивного кандидоза (ИК) у детей представлены лишь отдельными публикациями.

Частота ИК в общей структуре микозов у детей с различными гематологическими и онкологическими заболеваниями составляет 20–40%, а атрибутивная летальность – 30–50% [7]. Отмечается, что при возникновении кандидемии вероятность летального исхода во время госпитализации увеличивается в два раза [8, 9]. По результатам когортных исследований последних лет, частота развития ИК у реципиентов аллогенных ГСК составляет от 3 до 15% [10]. Данных о распространенности и структуре ИК у детей – реципиентов ГСК недостаточно, что, вероятно, связано с особенностями профилактической и/или эмпирической терапии, а также различными диагностическими возможностями исследователей.

Отсутствие опубликованных данных о частоте и этиологии кандидемии у детей после ТГСК инициировало данное исследование, цель которого – изучение эпидемиологических характеристик кандидемии у пациентов детского возраста (от 0 до 18 лет) после ТГСК. В задачи исследования входило опре-

деление частоты ИК у пациентов детского возраста после ТГСК, изучение этиологии ИК в данной группе пациентов, определение времени возникновения ИК после ТГСК, клинических проявлений ИК, а также оценка эффективности проводимой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с сентября 2009 по июнь 2016 года в клинике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой было выполнено 754 ТГСК пациентам детского возраста (от 0 до 18 лет): 494 аллогенных ТГСК (алло-ТГСК) и 260 аутологических ТГСК (ауто-ТГСК). Исследование поддержано Независимым этическим комитетом НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Ретроспективно проанализирована группа детей, которым была выполнена ТГСК и у которых в различные сроки после трансплантации зарегистрирована кандидемия/инвазивный кандидоз.

Диагноз «ИК» определяли при положительном результате посева крови пациента, взятой из ЦВК или периферической крови, на фоне продолжающейся лихорадки ($> 38^{\circ}\text{C}$) в совокупности с клиническими неспецифическими симптомами.

Для выделения культуры грибов рода *Candida* использовали автоматические системы гемокультивирования *BacTec* (Becton Dickinson) и *Bact/Alert* (BioMerieux). Идентификацию культур проводили с использованием автоматического анализатора *Vitec2* (BioMerieux); определение чувствительности *Candida spp.* к противогрибковым препаратам – с применением стандартизованных методик CLSI или EUCAST: CLSI M44A (диско-диффузный метод определения чувствительности к флуконазолу и вориконазолу), а также *Sensititre YeastOne* (TREK Diagnostic Systems).

Противогрибковую профилактику/терапию проводили в соответствии с рекомендациями EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation), ECIL2-4 (European Conference of Infections in Leukemia patients).

Эффективность антифунгальной терапии оценивали после изучения общей выживаемости пациентов через 30 и 100 дней (12 нед.) после установления диагноза «кандидемия».

Для математической обработки использовали современные общепринятые методы прикладной статистики. Статистически достоверным считали различия при $p < 0,05$. Анализ выживаемости проводили по методу Каплан–Майера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота инвазивного кандидоза у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями после ТГСК составила 2,9%; частота инвазивного кандидоза у детей при алло-ТГСК – 3%; при ауто-ТГСК – 2,7%.

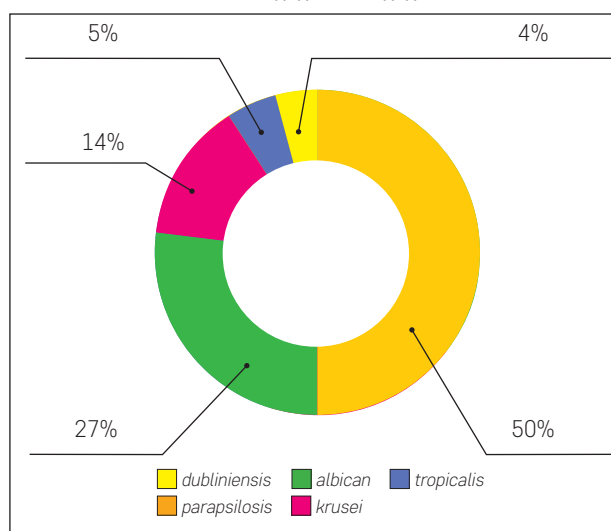
Характеристика пациентов детского возраста с зарегистрированным эпизодом кандидемии/инвазивного кандидоза представлена в таблице. В исследование вошли 22 пациента в возрасте от 3 мес. до 18 лет (медиана возраста – 8 лет). Распределение по полу: 12 мальчиков, 10 девочек.

ТГСК по поводу острого лейкоза выполнили 10 (45,4%) пациентам; в связи с незлокачественными гематологическими заболеваниями – 5 (22,7%); с солидными опухолями – 4 (18,1%); с лимфомой Ходжкина – 3 (13,6%) детям. На момент проведения ТГСК 11 (64,7%) детей находились в состоянии ремиссии основного заболевания; 6 (27,2%) пациентам трансплантация была выполнена в качестве

терапии спасения (статус на момент ТГСК – отсутствие ремиссии основного заболевания); у 5 (22,7%) пациентов с незлокачественными заболеваниями статус основного заболевания был определен как «активное заболевание». В большинстве случаев – 10 (45,5%) пациентам – была выполнена первая алло-ТГСК; в 5 (22,7%) случаях алло-ТГСК выполняли повторно в связи с предшествующим неприживлением или отторжением трансплантата.

Рисунок 1

Этиология инвазивного кандидоза/кандидемии



Таблица

Характеристика пациентов детского возраста с зарегистрированным эпизодом кандидемии/инвазивного кандидоза

№	Пол	Возраст	Диагноз	Статус на момент ТГСК	Вид ТГСК	Повторная ТГСК	Антифунгальная профилактика на момент развития ИК
1	Д	5	СЮ	Ремиссия	Ауто		Флуконазол
2	Д	15	ЛХ	Ремиссия	Ауто		Не проводилась
3	М	1	ОМЛ	Ремиссия	Алло		Каспофунгин
4	М	3	ОМЛ	Ремиссия	Алло		Каспофунгин
5	Д	4	Медуллобластома	Ремиссия	Ауто		Флуконазол
6	М	10	Медуллобластома	Ремиссия	Ауто		Не проводилась
7	М	15	ОМЛ	Рецидив	Алло		Не проводилась
8	Д	12	АА	Активное заболевание	Алло		Вориконазол
9	М	9	ОМЛ	Ремиссия	Алло	Повтор.	Нет данных
10	Д	3	ОМЛ	Рецидив	Алло		Вориконазол
11	Д	17	ЛХ	Ремиссия	Ауто		Флуконазол
12	Д	3 мес.	ОЛЛ	Рецидив	Алло		Каспофунгин
13	М	8	ОМЛ	Ремиссия	Алло	Повтор.	Каспофунгин
14	Д	1	ОМЛ	Рецидив	Алло	Повтор.	Не проводилась
15	М	8	ОЛЛ	Рецидив	Алло		Каспофунгин
16	М	3	Талассемия	Активное заболевание	Алло	Повтор.	Вориконазол
17	М	1	Синдром Вискотта–Олдрича	Активное заболевание	Алло		Каспофунгин
18	М	8	ОЛЛ	Рецидив	Алло		Каспофунгин
19	Д	17	АА	Активное заболевание	Алло	Повтор.	Каспофунгин
20	Д	18	Талассемия	Активное заболевание	Алло		Флуконазол
21	М	18	Медуллобластома	Ремиссия	Ауто		Нет данных
22	Д	18	ЛХ	Ремиссия	Ауто		Флуконазол

Курс высокодозной полихимиотерапии (ПХТ) с ауто-ТГСК получили 7 (31,8%) пациентов. Миело-аблативный режим кондиционирования использовали в 68,1% случаях. В качестве противогрибковой профилактики 9 пациентов получали препараты из группы азолов; 7 пациентов – эхинокандины. Не получили профилактики 4 пациента; в двух случаях данные о профилактике отсутствуют.

Этиология ИК у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями после ТГСК представлена преимущественно *Candida non-albicans* – 73%, *Candida albicans* – 27% случаев. Основные возбудители инвазивного кандидоза/кандидемии: *Candida parapsilosis* – 50%; *Candida albicans* – 27%; *Candida krusei* – 14%; *Candida tropicalis* – 5%; *Candida dubliniensis* – 4% случаев. Спектр возбудителей кандидемий представлен на рисунке 1.

Сроки возникновения инвазивного кандидоза у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями после алло-ТГСК и ауто-ТГСК существенно отличались. В группе пациентов после алло-ТГСК медиана длительности периода до кандидемии составила 63 дня (от 4 до

243 дней); в группе пациентов после ауто-ТГСК медиана длительности периода от ТГСК до ИК – 12 дней (от 3 до 20 дней).

Клинические проявления инвазивного кандидоза у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями после ТГСК неспецифичны. Во всех случаях при кандидемии был отмечен подъем температуры тела выше 38 °C (100%).

Рисунок 4

Общая 12-недельная выживаемость после диагностики ИК, вид ТГСК

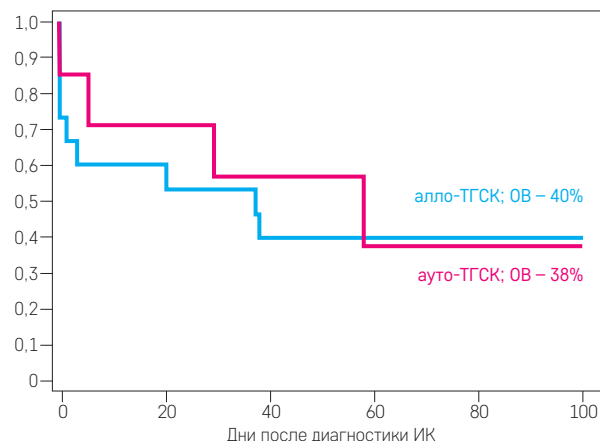


Рисунок 2

Общая 30-дневная выживаемость после диагностики ИК

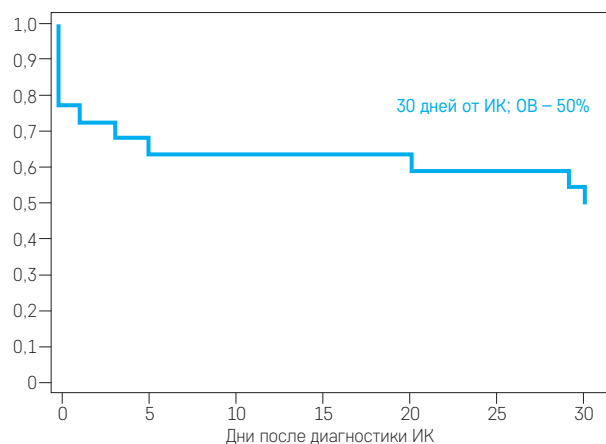


Рисунок 5

Общая 30-дневная выживаемость после диагностики ИК, удаление ЦВК

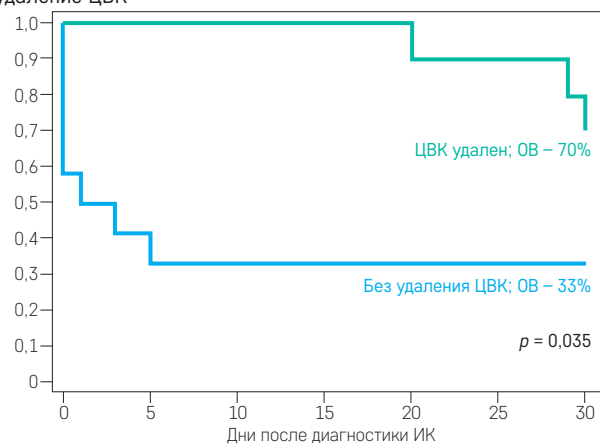


Рисунок 3

Общая 12-недельная выживаемость после диагностики ИК

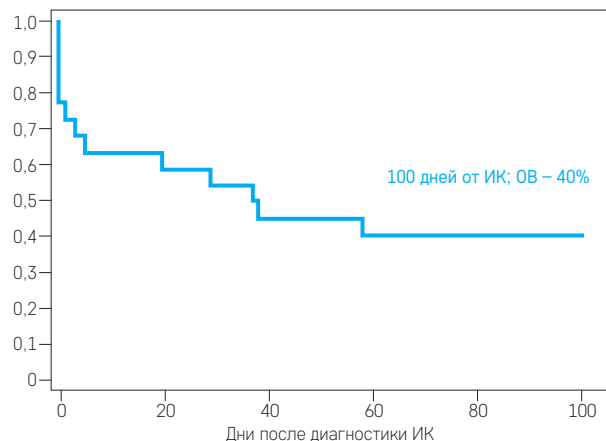
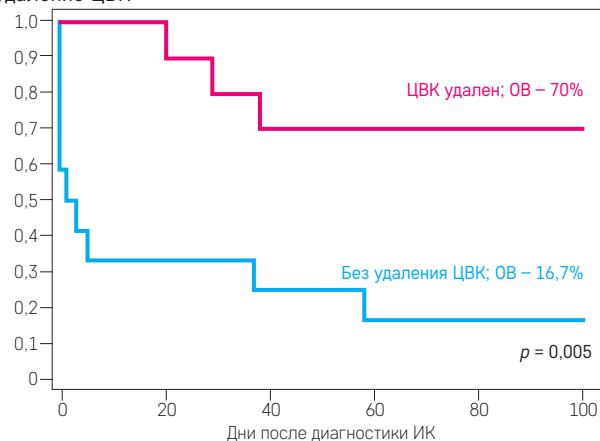


Рисунок 6

Общая 12-недельная выживаемость после диагностики ИК, удаление ЦВК



У 7 (31,8%) пациентов заболевание протекало с неспецифическими клиническими проявлениями сепсиса; у 3 (13,6%) – пневмонии, у 1 (4,5%) пациента – обструктивного бронхита. У 20 (90,9%) пациентов возбудитель выделен из крови, поражение органов не зарегистрировано. В 2 (9,1%) случаях ИК протекал по типу острого диссеминированного кандидоза с вовлечением в патологический процесс кожи. У 3 детей положительный результат микологического исследования, подтверждающего ИК, был получен за сутки или в день летального исхода. В 3 случаях данные лабораторного обследования, подтверждающие ИК, получены посмертно.

В данном исследовании факторы риска ИК мы не изучали, но, принимая во внимание данные литературы [11, 12], отмечено, что в исследуемой группе пациентов представлены факторы риска, которые ранее были идентифицированы, а именно: реципиенты ГСК – 100%; установленный ЦВК – 100%; мукозит 2–4-й степени был зарегистрирован у 10 (45,4%) пациентов; продолжительная, глубокая нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов в периферической крови $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) – у 11 (50%) пациентов.

Терапию ИК проводили в соответствии с современными рекомендациями. В связи с выделенным из крови возбудителем *Candida spp.* ЦВК заменили 12 (54,5%) пациентам. Антифунгальную терапию проводили с учетом данных о чувствительности патогена. В качестве стартовой терапии в 7 (31,8%) случаях использовали производные триазола (вориконазол, флуконазол); 6 (27,2%) пациентов получали полиеновый антибиотик – амфотерицин В; 5 (22,7%) – эхинокандины. В 4 (18,1%) случаях целенаправленную терапию для лечения ИК не назначали в связи с ранней летальностью.

Общая выживаемость (ОВ) у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями при развитии инвазивного кандидоза после ТГСК в течение 30 дней от момента постановки диагноза составила 50,0% (рисунок 2); 12-недельная ОВ – 40,9% (рисунок 3).

В настоящем исследовании не выявлено статистически достоверной разницы при оценке зависимости 12-недельной ОВ пациентов исследуемой группы от вида трансплантации; $p = 0,59$ (рисунок 4). Фактором, статистически достоверно влияющим на общую 30-дневную (рисунок 5) и 12-недельную (рисунок 6) выживаемость после постановки диагноза ИК, была смена ЦВК. Убедительных данных о зависимости ОВ от выбора препаратов для антифунгальной терапии не получено, но среди пациентов, получавших эхинокандины, ОВ была несколько выше, чем при стартовой терапии с использованием других противогрибковых препаратов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате настоящего исследования на репрезентативной выборке – 754 ТГСК у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями – продемонстрирована эпидемиология инвазивного кандидоза/кандидемий. В нашем исследовании его частота составила 2,9%, что в целом сопоставимо с данными, представленными в литературе [7, 10]. При этом отмечено отсутствие различий в частоте развития инвазивного кандидоза/кандидемий после алло- и ауто-ТГСК, что обычно наблюдается при исследовании эпидемиологии инвазивного аспергиллеза и мукомикоза [4–6]. Инвазивный кандидоз развивался с одинаковой частотой при алло- и ауто-ТГСК, в отличие от инвазивного аспергиллеза и мукомикоза. Основным возбудителем ИК, по данным литературы, принято считать *Candida albicans* [9]. В нашем исследовании *Candida albicans* была выделена только у трети пациентов; в 50% случаев возбудителем ИК оказалась *Candida parapsilosis*, что не противоречит результатам опубликованных исследований, где этот возбудитель конкурирует с *Candida albicans* за первое место в структуре возбудителей инвазивного кандидоза/кандидемии [11, 12].

Сроки развития ИК отличаются в группах алло- и ауто-ТГСК. После ауто-ТГСК ИК развивается раньше, чем после алло-ТГСК, что объясняется более частым использованием миелоаблативных доз препаратов для кондиционирования перед ауто-ТГСК; более агрессивное воздействие на слизистую ЖКТ повышает вероятность транслокации кишечной флоры, которую рассматривают как основной источник *Candida spp.* при развитии ИК. В нашем исследовании подтверждены полученные ранее данные о роли следующих факторов риска: реципиенты ГСК; установленные ЦВК; мукозит 2–4-й степени; продолжительная, глубокая нейтропения.

Мы отметили относительно невысокую частоту развития ИК в исследованной популяции детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями после ТГСК, но при этом высокий уровень летальности от всех причин в течение 30 дней после диагностики инвазивного кандидоза/кандидемии. В результате поиска факторов, влияющих на выживаемость пациентов, обнаружено, что удаление и смена ЦВК – единственный фактор, улучшающий выживаемость детей с инвазивным кандидозом/кандидемией после ТГСК.

ВЫВОДЫ

Анализ результатов исследования эпидемиологии инвазивного кандидоза/кандидемии у пациентов

детского возраста после ТГСК показал, что основными его возбудителями были *Candida parapsilosis* – 50% случаев, *Candida albicans* – 27%, *Candida krusei* – 14%, *Candida tropicalis* – 5% и *Candida dubliniensis* – 4%. Частота ИК у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями после ТГСК составила 2,9%. Вид ТГСК не влияет на частоту ИК у реципиентов ГСК. Инвазивный кандидоз/кандидемия у пациентов после высокодозной полихимиотерапии с ауто-ТГСК развивается в более ранний посттрансплантационный период, чем у пациентов после алло-ТГСК. При этом клинические проявления ИК у детей с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями после ТГСК неспецифичны. Общая выживаемость у детей этой группы при развитии ИК после ТГСК в течение 30 дней от момента постановки диагноза составила 50,0%; 12-недельная – 40,9%. Значимый фактор, существенно влияющий на эффективность терапии, – удаление (смена) ЦВК после постановки диагноза «инвазивный кандидоз».

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Markova I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5861-7319>
Rogacheva Yu.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8270-4535>
Popova M.O. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8536-5495>
Volkova A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3183-3462>
Ekushov K.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1104-6499>
Frolova A.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1143-4851>
Shvetcov A.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7173-7673>
Nikolaev I.Y. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8589-4618>
Ignatyeva S.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0306-3694>
Bogomolova T.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2450-687X>
Gevorgian A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>
Paina O.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7263-4326>
Bykova T.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4456-2369>
Goloshchapov O.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0736-1269>
Vladovskaya M.D. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0215-4623>
Moiseev I.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4332-0114>
Zubarovskaya L.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
Klimko N.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6095-7531>
Afanasyev B.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Литература

1. Аверьянова М.Ю., Вавилов В.Н., Бондаренко С.Н., Успенская О.С., Станчева Н.В., Семенова Е.В. и др. Бактериальные инфекции у пациентов детского и подросткового возраста после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: этиология, структура, факторы риска. Журнал инфектологии 2013; 5 (1): 35–43. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-1-35-43>
2. Попова М.О., Екушов К.А., Айзильникс О.В., Волкова А.Г., Пинегина О.Н., Игнатъева С.М. и др. Инвазивные микозы у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подросткового возраста и молодых взрослых. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО) 2016; 3 (1): 44–51. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-1-44-51>
3. Попова М.О., Zubarovskaya Л.С., Климов Н.Н., Вавилов В.Н., Волкова А.Г., Зюзгин И.С. и др. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Терапевтический архив 2012; 84 (7): 50–7.
4. Рогачева Ю.А., Попова М.О., Маркова И.В., Волкова А.Г., Екушев К.А., Паина О.В. и др. Инвазивные микозы, обусловленные редкими возбудителями, у детей со злокачественными опухолями и незлокачественными заболеваниями кроветворной и лимфатической ткани на фоне трансплантации костного мозга и противоопухолевой химиотерапии. Педиатрия 2019; 98 (1): 28–35.
5. Климов Н.Н., Хостелиди С.Н., Бойченко Э.Г., Колбин А.С., Волкова А.Г., Попова М.О. и др. Мукомироз у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями в Санкт-Петербурге. Журнал инфектологии 2016; 8 (3): 75–82.
6. Климов Н.Н., Хостелиди С.Н., Борзова Ю.В., Шадривова О.В., Десятик Е.А., Попова М.О. и др. Инвазивный аспергиллез у детей в Санкт-Петербурге. Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО) 2014; 3: 37–43. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2014-0-3-37-43>
7. Калинина И.И., Байдилядина Д.Д., Сунцова Е.В., Горонкова О.В., Хачатрян Л.А., Петрова У.Н. и др. Результаты терапии кандидемии у детей с различными гематологическими и онкологическими заболеваниями в условиях одного центра. Онкогематология 2011; 6 (3): 24–34. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2011-6-3-24-34>
8. Климов Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. Изд. 3-е. – М.: Фармтек, 2017, 128–9.
9. Girmenia C., Finolezzi E., Federico V., Santopietro M., Perrone S. Invasive candida infection in patients with haematological malignancies and hematopoietic stem cell transplant recipients: current epidemiology and therapeutic options. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases 2011; 3. Open Journal System.
10. Castagnola E., Cesaro S., Dalle J.-H., Engelhard D., Hope W., Lehrnbecher T., et al. ECIL 4-Pediatric group considerations for fungal diseases and antifungal treatment in children, 2012.
11. King J., Pana Z.-D., Lehrnbecher T., Steinbach W.J., Warris A. Recognition and clinical presentation of invasive fungal disease in neonates and children. Journal of the pediatric infectious diseases society 2017; 6 (Suppl 1): 12–21.
12. Gurlek Gokcebay D., Yerali N., Isik P., Bayram C., Ozkaya-Parlakay A., Kara A., Tunc B. Candida associated bloodstream infection in pediatric hematology patients: a single center experience. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases 2016; 8. Open Journal System.

Применение концентрата протеина С у детей с приобретенным его дефицитом

Ю.А. Шифрин, П.А. Жарков, Е.Д. Пашанов

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

В мировой практике накоплен опыт применения концентрата протеина С, но сведения о применении данного препарата у больных, страдающих от онкогематологических заболеваний, у больных с первичными иммунодефицитами весьма ограничены. Цель исследования: изучение эффективности применения концентрата протеина С у педиатрических пациентов онкологического, гематологического, иммунологического профилей с приобретенной недостаточностью данного фактора. Проанализированы данные историй болезни 12 пациентов, находившихся на стационарном лечении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 01.01.2012 по 31.12.2018 и получавших терапию концентратом протеина С. В зависимости от наличия или отсутствия тромбозов пациенты были разделены на две группы – в каждой по 6 пациентов. В обеих группах изучали эффективность лечения при однократной и суточной дозах введенного препарата в зависимости от количества введений в сутки, длительности терапии, определяли процент активности протеина С. Медиана разовой дозы концентрата была ниже в группе пациентов с тромбозами – 20 МЕ/кг; у пациентов без тромбозов – 71,4 МЕ/кг ($p < 0,0001$), при этом различия в эффективности лечения не было ($p = 0,45$). При сравнении введенной дозы препарата у детей с неразрешившимся и разрешившимся тромбозами выявлено, что медиана разовой дозы у пациентов с неэффективным лечением была ниже по сравнению с теми, у кого терапия была эффективна, – 8,78 и 71,4 МЕ/кг соответственно ($p < 0,0001$). Медиана суточной дозы также была ниже в группе с неэффективным лечением – 20 и 71,4 МЕ/кг соответственно ($p < 0,005$). Применение концентрата протеина С у детей с приобретенным его дефицитом с целью антитромботической профилактики может быть потенциально эффективным, особенно если у пациента на момент введения уже есть тромбоз. Эффективность такой профилактики может зависеть от дозы вводимого концентрата. Для определения адекватной дозы и режима введения препарата у детей требуется проведение проспективных исследований. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ.

Ключевые слова: тромбоз, дети, терапия, протеин С, гематология, онкология, иммунология, антитромботическая терапия

Контактная информация:

Шифрин Юрий Александрович, врач-клинический фармаколог, НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1. E-mail: doc.shifrin@gmail.com

Шифрин Ю.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 59–65. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-59-65

Experience of protein C administration in children with acquired deficiency

I.A. Shifrin, P.V. Zharkov, E.D. Pashanov

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

There is increasing experience of protein C concentrate administration in world practice, but despite that, information of this drug administration in patients with oncohematological diseases and primary immunodeficiency syndromes is lacking. Objective: to study the effectiveness of protein C concentrate administration in pediatric patients with acquired protein C deficiency during the treatment of oncological, hematological or immunological diseases. Medical charts of 12 patients who received inpatient treatment and protein C concentrate administration in the Dmitry Rogachev National Clinical Research Center from 01/01/2012–12/31/18 were analyzed. Depending on the presence or absence of thrombosis, the patients were divided into two groups. Single and daily doses, the number of injections per day, the duration of therapy and the percentage of activity of protein C activity were studied in both groups. Both groups included 6 patients, median of a single administered dose of protein C was lower in the group of patients with thrombosis than in patients without them (20 and 71.4 IU/kg, $p < 0.0001$), while there were obtained no differences between treatment efficacy ($p = 0.45$). When comparing the administered dose of the drug in children with unresolved and resolved thrombosis, it was found that the median single dose in patients with ineffective treatment was lower than in those who had effective treatment (8.78 and 71.4 IU/kg, respectively, $p < 0.0001$); the median daily dose was also lower in the group with ineffective treatment (20 and 71.4 IU/kg, respectively, $p < 0.005$). Protein C administration in children with acquired deficiency for the purpose of antithrombotic prophylaxis can be potentially effective, especially in those patients who already have a thrombosis at the moment of administration. The effectiveness of such prophylaxis may depend on the dose of the injected concentrate. To determine the appropriate dose and mode of administration of the drug in children a prospective study is required. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology.

Key words: thrombosis, children, therapy, protein C, hematology, oncology, immunology, antithrombotic therapy

Shifrin I.A., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 59–65. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-59-65

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Iurii A. Shifrin, clinical pharmacist, Dmitriy 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: doc.shifrin@gmail.com

В мировой практике накоплен определенный опыт применения концентрата протеина С (РС) [1–8]. Официальные показания к его применению – молниеносная пурпура и кумарин-индуцированный некроз кожи у пациентов с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С [9]. Кроме того, показано кратковременное назначение препарата с профилактической целью больным с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С в следующих случаях: при неизбежности хирургического или инвазивного вмешательства; в начале курса лечения кумарином; при недостаточном эффекте от лечения исключительно кумарином; при невозможности проведения курса лечения кумарином. При этом формальные клинические исследования с участием детей или новорожденных с дефицитом протеина С не проводились [9].

Среди пациентов детского возраста препарат чаще всего применялся у пациентов с врожденной недостаточностью протеина С либо с фульминантной пурпурой, септическими процессами, а также у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с целью профилактики веноокклюзионной болезни печени (ВОБ) [1, 3, 4, 6, 8, 10]. Патогенетическая обоснованность применения данного метода терапии основывается на том, что активированный протеин С играет важную системную роль в процессах регуляции гемостаза и воспаления [5, 11, 12].

Протеин С – это витамин-К-зависимый антикоагулянтный гликопротеин, который синтезируется в печени. После активации при помощи тромбин-тромбомодулинового комплекса он превращается в активированный протеин С (APC), обладающий мощным профибринолитическим и антикоагулянтным действием благодаря инактивации активированных V и VIII факторов свертывания, что приводит к уменьшению образования тромбина. Заместительная терапия у пациентов с недостаточностью протеина С предназначена для контроля тромботических осложнений или их предупреждения при использовании профилактического введения концентрата [9, 13].

Система гемостаза у детей раннего возраста отличается от таковой у взрослых, что проявляется более низкими значениями витамин-К-зависимых факторов (факторы II, VII, IX, X, протеины С, S) и факторов контактного пути (XI, XII). По данным некоторых авторов, содержание протеина С у детей в возрасте до 6 мес. более низкое по сравнению со старшими детьми и взрослыми [13, 14]. В литературных источниках особое внимание уделено группе больных, страдающих от онкогематологических заболеваний [5, 10, 12, 15]. Это связано с тем, что больным данной популяции угрожает риск развития септических состояний, связанных с частым развитием постцитотоксичес-

кого агранулоцитоза, а также приобретенный дефицит протеина С на фоне применения полихимиотерапии. Существующие исследования демонстрируют успешное применение концентрата протеина С у больных данной категории – в основном у пациентов с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), рецидивом острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), лимфомой Ходжкина и др. Имеются весьма ограниченные сведения о применении данного препарата у пациентов, перенесших ТГСК, и пациентов с первичными иммунодефицитами, которые также находятся в группе риска по развитию септических и тромботических осложнений.

Цель нашего ретроспективного анализа – изучение эффективности применения концентрата протеина С у педиатрических пациентов онкологического, гематологического, иммунологического профилей с приобретенной недостаточностью данного фактора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы провели ретроспективный анализ данных историй болезни 13 пациентов, находившихся на стационарном лечении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с 01.01.2012 по 31.12.2018 и получавших терапию концентратом протеина С (Сепротин®, Бакстер АГ, Вена, Австрия). Поиск проведен по электронным историям болезни пациентов, использовали также журналы учета и списания препаратов на пациентов. Анализируемая информация о больных включала следующие сведения: демографические данные, основной диагноз и его осложнения, показания к применению концентрата протеина С, его дозу (разовую и курсовую), длительность лечения, содержание протеина С в крови до введения и после, наличие или отсутствие тромбоза на момент начала терапии и появление повторного тромбоза или ретромбоза в течение 30 дней после ее проведения. В дальнейшем один пациент был исключен из анализа, поскольку имел первичный дефицит протеина С. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ.

Всего были проанализированы 43 случая применения РС у 12 пациентов (6 мальчиков и 6 девочек) в возрасте от 1 мес. до 18 лет; средний возраст – $4,8 \pm 2,2$ года (медиана – 6 мес.). Выявлено, что у 7 (58%) детей основное заболевание относилось к группе злокачественных новообразований (ЗН), самым частым из которых была нейробластома – у 3 (43%) пациентов, а также ОЛЛ, ОМЛ, инфантильная фибросаркома, системный мастоцитоз. Среди других основных заболеваний были врожденный порок развития воротной вены, двухростковая цитопения, иммунная нейтропения, миелодиспластический

синдром, синдром Казабаха–Мерритта. Нозологическая структура пациентов и их распределение по возрасту представлены на *рисунках 1, 2*.

У всех пациентов было выявлено изначальное низкое содержание протеина С (< 50%); у некоторых из них реализованное в виде симптоматического тромбоза – этим больным препарат вводили с терапевтической целью. У остальных пациентов критическое снижение данного фактора сопровождалось развитием/угрозой развития ДВС-синдрома, что диктовало потребность в профилактическом введении препарата.

В дальнейшем все пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия тромбоза, подтвержденного инструментальными методами диагностики (компьютерная томография, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография). Для оценки результатов применения РС использо-

вали критерии эффективности. Терапия считалась эффективной в том случае, если в течение 30 дней от момента введения концентрата не происходил повторный тромбоз/ретромбоз, в противном случае отмечали отсутствие эффективности лечения.

Процент активности протеина С устанавливали с применением хромогенных методов лабораторной диагностики на автоматическом анализаторе гемостаза ACL TOP 700 (*Instrumentation Laboratory, США*) с использованием соответствующих референсных значений, определенных производителем (*Instrumentation Laboratory*).

Статистический анализ проводили с помощью программы *Microsoft Excel 2016* (формирование базы данных, описательная статистика, графическое представление данных), *MedCalc Statistical Software version 14.8.1* (*MedCalc Software bvba, Остенде, Бельгия*; <http://www.medcalc.org>; 2014). Непрерывные переменные охарактеризованы посредством медианы и интерквартильных интервалов (IQR). Для сравнения групп использовали U-тест Манна–Уитни для независимых непрерывных переменных и точный критерий Фишера для категориальных переменных. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми. Все тесты были двусторонними.

Рисунок 1

Распределение пациентов по основному заболеванию

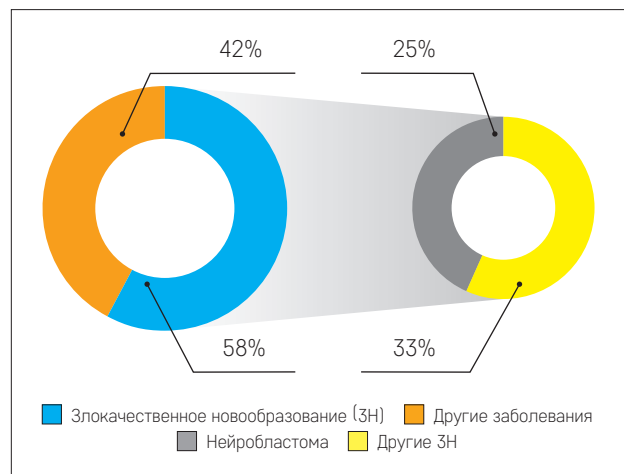
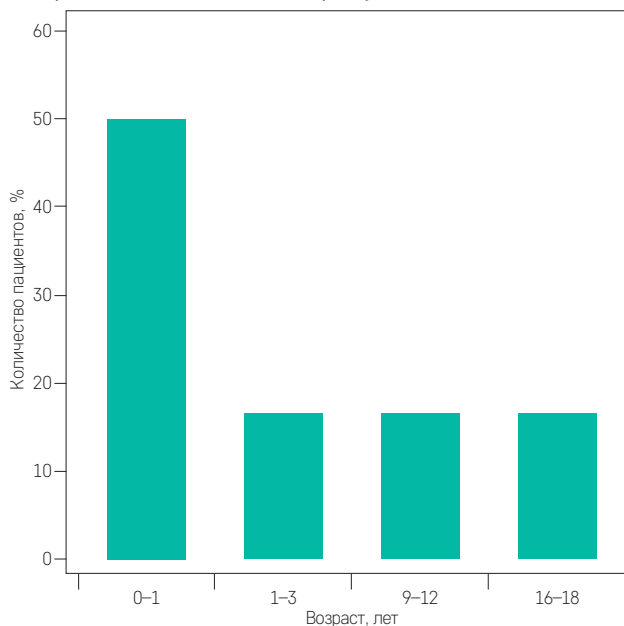


Рисунок 2

Распределение пациентов по возрасту



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнении количества случаев тромбоза у пациентов с ЗН и другими заболеваниями достоверных различий не получено ($p = 1$) (*таблица 1*).

Таблица 1

Основные диагнозы пациентов и количество случаев тромбоза

Основной диагноз	Количество пациентов	Случаи тромбозов
Злокачественные новообразования		
Инфантильная фибросаркома	1	0
Нейробластома	3	3
Острый лимфобластный лейкоз	1	1
Острый миелобластный лейкоз	1	1
Системный мастоцитоз	1	1
Итого	7	6
Другие нозологии		
Врожденный порок развития воротной вены	1	1
Двухростковая цитопения	1	0
Иммунная нейтропения	1	2
Миелодиспластический синдром	1	1
Синдром Казабаха–Мерритта	1	0
Итого	5	3
ВСЕГО	12	9

Проведено сравнение пациентов по наличию тромбоза: в каждой группе было равное количество пациентов с тромбозом. Среди пациентов без клинически значимых тромбозов был ребенок с косвенными признаками начинающегося тромбоза портальной вены (замедление кровотока, по данным ультразвуковой доплерографии) и пациент с ВОБ печени. Медиана возраста пациентов с тромбозом (10,5 года) была больше, чем у детей без тромбоза (0,6 года; $p < 0,05$). Поскольку в литературных источниках есть упоминания о том, что содержание протеина С в крови у детей в возрасте до 6 мес. ниже, чем у детей других возрастных групп [14], было решено выявить таких пациентов в обеих группах. Среди детей с тромбозами был только один ребенок этого возраста; без тромбозов – 4 детей, однако эта разница не являлась статистически достоверной ($p = 0,24$). Не получено также статистически достоверных различий между количеством случаев течения сепсиса, ДВС-синдрома, тромбозов, ретромбозов, летальных исходов в обеих группах (таблица 2). Таким образом, достоверных данных о различии в эффективности терапии РС между группами пациентов с реализованным тромбозом и угрожаемых по его возникновению не получено ($p = 0,45$).

Проанализированы также режим и дозы введения РС у пациентов обеих групп. Выявлено, что пациентам с тромбозами вводили низкие разовые дозы РС – 20 МЕ/кг (от 8,78 до 46 МЕ/кг) и суточные дозы – 34,8 МЕ/кг (от 20,0 до 62,5 МЕ/кг); рекомендуемой считается доза 60–80 МЕ/кг [3, 9]. Разовые дозы РС

Таблица 2

Оценка эффективности терапии с применением концентрата протеина С

Показатель	Пациенты с тромбозом	Пациенты без тромбозов	Достоверность
Количество пациентов	6	6	
Медиана (IQR) возраста, лет	10,5 (2–16)	0,6 (0,2–0,7)	$p < 0,05$
Пациенты от 0–6 мес.	1	4	–
Сепсис/септический шок/ДВС-синдром	4	2	$p = 0,57$
Тромбоз разрешился	4	1	$p = 0,24$
Повторные тромбозы	2	0	$p = 1$
Смерть	1	0	$p = 1$
Эффективность терапии	4	6	$p = 0,45$

были равны суточной дозе у пациентов без тромбоза и оказались достоверно более высокими, чем у пациентов другой группы, – 71,4 МЕ/кг (от 71,4 до 86,2 МЕ/кг; $p < 0,0001$). Содержание протеина С, напротив, было ниже в группе пациентов без тромбозов – 26% (от 18,3 до 52,3%); у пациентов с тромбозами – 55,5% (от 40,0 до 71,0%; $p < 0,001$) (таблица 3).

Было решено отдельно анализировать влияние однократной и суточной дозы на эффективность терапии. Оказалось, что медиана разовой дозы у детей с неразрешившимся тромбозом была ниже, чем у тех пациентов, у которых лечение было эффективным, – 8,78 и 71,4 МЕ/кг соответственно ($p < 0,0001$). Медиана суточной дозы также была ниже в группе с неэффективным лечением – 20 и 71,4 МЕ/кг соответственно ($p < 0,005$) (таблица 4).

Таблица 3

Оценка режимов и дозы введения концентрата протеина С

Показатель	Пациенты с тромбозом	Пациенты без тромбозов	Достоверность
Медиана однократной дозы протеина С, МЕ/кг	20 (8,78–46)	71,4 (71,4–86,2)	$p < 0,0001$
Медиана суточной дозы протеина С, МЕ/кг	34,8 (20,0–62,5)	71,4 (71,4–86,2)	$p < 0,05$
Медиана введений за сутки	1 (1–3)	1 (1–1)	$p < 0,05$
Медиана длительности курса лечения	1 (1–1)	1 (1–3,5)	$p = 0,23$
Медиана концентрации протеина С за период наблюдения	55,5 (40,0–71,0)	26 (18,3–52,3)	$p < 0,001$

Таблица 4

Оценка режимов и дозы введения концентрата протеина С у пациентов с эффективной и неэффективной терапией

Показатель	Неэффективная терапия	Эффективная терапия	Достоверность
Медиана однократной дозы протеина С, МЕ/кг	8,78 (8,78–14,39)	71,4 (56,4–86,2)	$p < 0,0001$
Медиана суточной дозы протеина С, МЕ/кг	20,0 (20,0–37,35)	71,4 (69,2–86,2)	$p < 0,005$

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный нами анализ – одна из первых попыток оценки эффективности применения концентрата протеина С у пациентов детского возраста онкологического, гематологического, иммунологического профилей с вторичной недостаточностью данного фактора. Главные ограничения представленного анализа – малый размер выборки и его ретроспективный характер.

Известно, что наличие ЗН приводит к состоянию гиперкоагуляции [16–18], в связи с чем отдельно проанализированы случаи тромбозов у пациентов с ЗН и без таковых, при этом достоверных различий не получено. Большую часть пациентов составляли дети в возрасте до 1 года (медиана возраста – 6 мес.); у них не было отмечено случаев тромбоза вопреки гипотезе о том, что эти пациенты могут быть подвержены более высокому риску возникновения тромбоза в связи с физиологически более низким содержания протеина С в крови. Проведенный анализ подтвердил достоверно более низкое содержание протеина С в крови у детей данной возрастной группы. В среднем им вводили РС в более высоких дозах (в МЕ/кг), а значит, можно предположить, что это повлияло на эффективность терапии: у одного пациента тромбоз разрешился на фоне применения РС, а у 4 пациентов тромбозы вовсе не отмечены за период наблюдения. Наибольшее количество случаев тромбозов зафиксировано у детей более старшей возрастной группы (медиана – 10,5 года). Один случай летального исхода зафиксирован в группе пациентов с тромбозами – у пациента с ОМЛ после аллогенной ТГСК, что, несомненно, отражает изначальную тяжесть состояния этого пациента.

При анализе режимов дозирования концентрата протеина С мы выявили зависимость между эффективностью терапии и дозой назначаемого препарата. Полученные нами данные ставят вопрос об эффективности первичной и вторичной профилактики концентратом протеина С у детей: согласно данным проведенного анализа, как разовая, так и суточная дозы концентрата у пациентов с повторными тромботическими эпизодами были достоверно ниже. Безусловно, оценивать эффективность применения концентрата протеина С относительно риска возникновения тромбозов, руководствуясь данными проведенного нами анализа, не корректно. Однако, по нашим данным, применение концентрата в суточной дозе не менее 69 МЕ/кг у пациентов с тромбозом может быть потенциально эффективно для профилактики повторных тромботических эпизодов.

При изучении работ, посвященных эффективности применения концентрата протеина С, выявляе-

но, что обычно он применяется в гораздо более высокой дозе, например, в исследовании, изучавшем эффективность терапии тромбозов, фульминантной пурпурой и кумарин-индуцированных некрозов кожи у тех пациентов, которым вводили концентрат протеина С, и тех, кто получал лечение свежезамороженной плазмой и антикоагулянтами (нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин) [2]. Была продемонстрирована более высокая эффективность лечения в группе пациентов, которым вводили концентрат, по сравнению с теми, кто его не получал, – 94,7 и 55,2% соответственно ($p = 0,0032$). Суточная доза составляла не менее 157 МЕ/кг (медиана – 211,2 МЕ/кг), а продолжительность лечения – не менее 2 дней. В описании случая, представленного авторами [7], продемонстрирован опыт эффективного применения концентрата у пациента с врожденным дефицитом протеина С и проявлениями фульминантной пурпурой (тромбоз сосудов стопы и волосистой части головы). Ребенку изначально внутривенно вводили препарат в дозе 180 МЕ/кг, 3 раза в день; затем дозу изменили – 90 МЕ/кг, 4 раза в день; на этом фоне наблюдалась регрессия тромбозов и полноценное заживление раневых дефектов.

Описан случай применения препарата у новорожденного с дефицитом протеина С и течением фульминантной пурпурой [19]: ребенку вводили препарат в дозах: 130 МЕ/кг, 3 раза в день; 250 МЕ/кг, 4 раза в день; 250 МЕ/кг, 3 раза в день, и 250 МЕ/кг, 2 раза в день. Через месяц от начала терапии наблюдалось заживление кожных некрозов благодаря восстановлению микроциркуляции и разрешению тромбозов. В другом исследовании 8 пациентам в возрасте от 2 мес. до 18,25 года с течением менингококкового сепсиса и фульминантной пурпурой концентрат вводили в виде изначального болюса в дозе 80–120 МЕ/кг, далее – 50 МЕ/кг, до 6 раз в день [4]. У всех пациентов было отмечено восстановление микроциркуляции в виде уменьшения размеров кожных некрозов.

Безусловно, для оценки эффективности первичной и вторичной профилактики при введении концентрата протеина С необходимы дальнейшие исследования, преимущественно проспективного характера, предусматривающие рандомизацию, однако проведение таких исследований ограничено редкостью изучаемого патологического состояния. Действительно, наши данные указывают на крайнюю гетерогенность пациентов по основному заболеванию, что весьма затрудняет возможность взвешенной оценки эффективности препарата. Для оценки выживаемости пациентов детского возраста разработаны прогностические шкалы – PRISM [20], GMSPS [21] (для оценки прогноза у пациентов с менингококковой септициемией), однако существуют определенные ограничения

их применения, в первую очередь связанные с тем, что данные критерии разработаны для хирургических пациентов либо для пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии. Нет также четкого определения значений активности протеина С, при которых необходимо проведение заместительной терапии, но есть ряд данных, обозначающих целевую активность. Так, производитель [9] указывает, что активность протеина С в сыворотке больного должна быть доведена до 100% в начале курса лечения и в течение всего курса должна поддерживаться на уровне более 25%. В исследовании, посвященном применению концентрата протеина С у новорожденных с врожденным его дефицитом [22], продемонстрированы схожие данные: содержание протеина С в крови на уровне более 0,25 МЕ/мл ассоциировано с нормализацией маркеров коагуляции.

Частота тромботических осложнений у детей ниже, чем у взрослых, что также обуславливает трудности при наборе необходимого количества пациентов. Одним из наглядных примеров возникших сложностей при проведении проспективных исследований у детей, посвященных первичной антитромботической профилактике, стало исследование PARKAA [5], в котором так и не удалось достичь должного уровня достоверности в исходах между пациентами, которым проводили и не проводили профилактику концентратом антитромбина. Не удалось также достичь достоверных различий в развитии синус-тромбоза у детей

с ОЛЛ при проведении профилактических трансфузий свежезамороженной плазмой и криопреципитатом и без них [23]. Таким образом, принятие лечащим врачом решения о введении концентрата протеина С остается за гранью доказательной медицины, не уменьшая при этом потенциального терапевтического эффекта этого препарата.

ВЫВОДЫ

Применение концентрата протеина С у детей с приобретенным его дефицитом с целью антитромботической профилактики может быть потенциально эффективным, особенно у тех пациентов, у которых на момент введения уже есть тромбоз. Эффективность такой профилактики может зависеть от дозы вводимого концентрата. Для определения адекватной дозы и режима введения препарата у детей требуется проведение проспективных исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Shifrin I.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0053-0146>

Zharkov P.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Pashanov E.D. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0080-3367>

Литература

1. Silveti S., Crivellari M., Muchetti M., Taddeo D., Franco A., Landoni G., Zangrillo A. Administration of protein C concentrates in patients without congenital deficit: A systematic review of the literature. *Signa Vitae* 2013; 8: 15–9.
2. Manco-Johnson M.J., Bomgaars L., Palascak J., Shapiro A., Geil J., Fritsch S., et al. Efficacy and safety of protein C concentrate to treat purpura fulminans and thromboembolic events in severe congenital protein C deficiency. *Thromb Haemost* 2016; 116: 58–68.
3. Knoebl P.N. Severe congenital protein C deficiency: The use of protein C concentrates (human) as replacement therapy for life-threatening blood-clotting complications. *Biol Targets Ther* 2008; 2: 285–96.
4. Ettingshausen C.E., Veldmann A., Beeg T., Schneider W., Jager G., Kreuz W. Replacement therapy with protein C concentrate in infants and adolescents with meningococcal sepsis and purpura fulminans. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 537–41.
5. Perillo T., Muggeo P., Arcamone G., De Leonardi F., Santoro N. Non activated protein C supplementation in septic pediatric hematological patients. *Pediatr Rep* 2016; 8: 30–3.
6. Landoni G., Monti G., Facchini A., Cama F., Bignami E., Cabrini L., et al. Human protein C concentrate in pediatric septic patients. *Signa Vitae* 2010; 5: 13–9.
7. de Kort E.H.M., Vrancken S.L.A.G., van Heijst A.F.J., Binkhorst M., Cuppen M.P.J.M., Brons P.P.T. Long-term Subcutaneous Protein C Replacement in Neonatal Severe Protein C Deficiency. *Pediatrics* 2011; 127: e1338–e1342.
8. Veldman A., Fischer D., Wong F.Y., Kreuz W., Sasse M., Eberspächer B., et al. Human protein C concentrate in the treatment of purpura fulminans: A retrospective analysis of safety and outcome in 94 pediatric patients. *Critical Care* 2010; 14: R156.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Сепротин, 2017. http://grls.rosminzdrav.ru/Instrimg/0001417361/ЛС-002446-130617%5B2017%5D_1.pdf
10. Faioni B.E.M., Krachmalnicoff A., Bearman S., Federici A.B., Decarli A., Gianni A.M., et al. Naturally occurring anticoagulants and bone marrow transplantation: plasma protein C predicts the development of venocclusive disease of the liver. *Blood* 1993; 81: 3458–62.
11. De A.K., Pal S., Das S., Bhattacharya T. Protein C deficiency. *Indian J Hematol Blood* 2014; *Transfus* 30: 142–4.
12. Mesters R.M., Helterbrand J., Yan S.B.,

- Utterback B.G., Chao Y.B., Fernandez J.A., et al. Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit Care Med* 2000; 28: 2209–16.
13. Marlar R.A., Kleiss A.J., Griffin J.H. Mechanism of action of human activated protein C, a thrombin-dependent anticoagulant enzyme. *Blood* 1982; 59: 1067–72.
14. Andrew M., Paes B., Johnston M. Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 95–104.
15. Haire W.D., Ruby E.I., Gordon B.G., Patil K.D., Stephens L.C., Kotulak G.D., et al. Multiple organ dysfunction syndrome in bone marrow trans-plantation. *JAMA* 1995; 274: 1289–95.
16. Tullius B.P., Athale U., van Ommen C.H., Chan A.K.C., Palumbo J.S., Balagtas J.M.S. The identification of at-risk patients and prevention of venous thromboembolism in pediatric cancer: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 175–80.
17. Athale U., Siciliano S., Thabane L., Pai N., Cox S., Lathia A., et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51: 792–7.
18. Bordbar M., Karimi M., Shakibazad N. Thrombosis in pediatric malignancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018; 29: 596–601.
19. Müller F.M., Ehrenthal W., Hafner G., Schranz D. Purpura fulminans in severe congenital protein C deficiency: Monitoring of treatment with protein C concentrate. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 20–5.
20. Pollack M.M., Holubkov R., Funai T., Dean J.M., Berger J.T., Wessel D.L. The Pediatric Risk of Mortality Score: Update 2015. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17: 2–9.
21. Shah A., Matthew D.J. Glasgow Meningococcal Septicemia Prognostic Score in meningococcal septicemia. *Crit Care Med* 1992; 20: 1495–6.
22. Dreyfus M., Masterson M., David M., Rivard G., Müller F.M., Kreuz W. Replacement Therapy with a Monoclonal Antibody Purified Protein C Concentrate in Newborns with Severe Congenital Protein C Deficiency. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21: 371–81.
23. Abbott L.S., Deevska M., Fernandez C.V., Dix D., Price V.E., Wang H. The impact of prophylactic fresh-frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase. *Blood* 2009; 114: 5146–51.

Иммунофенотипическая характеристика острого лимфобластного лейкоза из ранних Т-клеточных предшественников

А.С. Шарлай¹, О.И. Илларионова¹, Ю.Г. Федюкова², Т.Ю. Вержбицкая^{3, 4}, Л.Г. Фечина^{3, 4}, Э.Г. Бойченко², А.И. Карачунский¹, А.М. Попов¹

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

² СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», Санкт-Петербург

³ ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

⁴ ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

Контактная информация:

Попов Александр Михайлович, канд. мед. наук, заведующий лабораторией иммунофенотипирования гемобластозов НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: uralcytometry@gmail.com

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) из ранних Т-клеточных предшественников (ЕТР-ОЛЛ) – недавно идентифицированный подтип Т-линейного ОЛЛ (Т-ОЛЛ) с особым профилем экспрессии генов и клеточных маркеров, а также плохим ответом на химиотерапию и высоким риском рецидива. В связи с тем, что группа пациентов, которые подходят под критерии ЕТР-ОЛЛ, достаточно гетерогенная, быстрая их идентификация не всегда возможна. Цель исследования – иммунофенотипическая характеристика ЕТР-ОЛЛ у пациентов с Т-ОЛЛ. Исследуемую группу составили 64 образца костного мозга пациентов с ЕТР-ОЛЛ. В группу сравнения вошли 380 пациентов с другими вариантами Т-ОЛЛ. Иммунофенотипирование проводили методом проточной цитофлуориметрии. Внутри исследуемой группы пациентов с ЕТР-ОЛЛ были обнаружены TI и TII иммунологические варианты ОЛЛ. Проведено исследование уровня экспрессии различных маркеров в обеих группах. В исследуемой группе ЕТР-ОЛЛ экспрессия CD11a была более характерна для TII-варианта, а экспрессия CD33 – для TI. Наше исследование позволило охарактеризовать группу пациентов с ЕТР-ОЛЛ и выявить иммунофенотипическую гетерогенность. Однако для большего понимания иммунологических и молекулярно-генетических особенностей ЕТР-ОЛЛ необходимо проведение более крупных межлабораторных исследований. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, ранние Т-клеточные предшественники, ЕТР-ОЛЛ, дети, проточная цитометрия

Попов А.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 66–74.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-66-74

© 2019 by NMRC PHOI

Immunophenotypic characteristics of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia

A.S. Sharlai¹, O.I. Illarionova¹, Y.G. Fediukova², T.Yu. Verzhbitskaya^{3, 4}, L.G. Fechina^{3, 4}, E.G. Boichenko², A.I. Karachunskiy¹, A.M. Popov¹

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

² St. Petersburg City Children's Hospital № 1, St. Petersburg

³ Regional Children Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg

⁴ Research Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg

Correspondence:

Alexander M. Popov, MD, PhD, Head of flow cytometry laboratory 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: uralcytometry@gmail.com

Early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ETP-ALL) is a recently recognized T-lymphoblastic leukemia subgroup with poor prognosis and high-risk of relapse. ETP-ALL subgroup is characterized by unique gene expression and particular cell surface markers profile. Nevertheless, this group cannot be easily detected due to its biological heterogeneity. The aim of the present study was to explore the immunophenotypic characteristics of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in ETP-ALL patient. The study group consisted of 64 patients with ETP-ALL. 380 patients with other variants of T-ALL were included to the control group. The antigen expression profile was assessed by multicolor flow cytometry. TI and TII immunological variants were detected in the group of patients with ETP-ALL. Cell markers expression level was determined in both groups. In the study group of ETP-ALL patients CD11a expression was more specific to TII-ALL, while CD33 expression – for TI-ALL. This study allowed to characterize group of patients with ETP-ALL and detected immunophenotypic heterogeneity. More interlaboratory studies are needed for understanding immunological and molecular genetic features ETP-ALL. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, early T-cell precursor, ETP-ALL, children, flow cytometry

Popov A.M., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 66–74.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-66-74

Т-лимфобластный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ) – злокачественная клональная экспансия незрелых Т-клеток – составляет 10–15% всех случаев ОЛЛ у детей и 25% – у взрослых. Благодаря широкому использованию интенсивной химиотерапии прогноз для детей с Т-ОЛЛ значительно улучшился: около 80% пациентов могут быть излечены [1]. Но некоторым пациентам современные протоколы химиотерапии не помогли в борьбе с болезнью. Возникла необходимость вовремя выявлять таких больных и подбирать для них альтернативные виды терапии [2, 3].

В 2009 году *Elaine Counstan-Smith* и соавт. предположили, что около 15% случаев Т-ОЛЛ возникает из онкогенно-трансформированных ранних Т-клеточных предшественников (*early T-cell precursors* – ЕТР), именно поэтому некоторые пациенты плохо реагируют на химиотерапию, направленную на лимфоидные клетки [4]. Так называемые ранние предшественники Т-клеток – это субпопуляция тимоцитов, которая мигрирует из костного мозга в тимус; они сохраняют потенциал мультилинейной дифференциации, что подтверждает их происхождение непосредственно из гемопоэтических стволовых клеток [5–7].

Острый лимфобластный лейкоз из ранних Т-клеточных предшественников (ЕТР-ОЛЛ) – относительно недавно идентифицированный подтип Т-ОЛЛ с особым профилем экспрессии генов и клеточных маркеров, а также с плохим ответом на химиотерапию и высоким риском рецидива [8]. ЕТР-ОЛЛ встречается примерно в 12–15% всех случаев Т-лимфобластного лейкоза у детей [4, 8–10]. Средний возраст начала заболевания у детей – 12 лет, при этом большая часть случаев приходится на детей старше 10 лет. Среди взрослых пациентов с Т-ОЛЛ ЕТР-подтип наблюдается примерно в 25% случаев [4, 8]. Во всех возрастных группах преобладают мужчины – соотношение 4:1 [4, 8, 11]. Примерно четверть случаев ЕТР ассоциирована с образованиями в средостении. Вовлечение центральной нервной системы наблюдается в 12% случаев [4, 8, 11]. Как правило, у пациентов с ЕТР-ОЛЛ лейкоцитоз ниже ($16,8 \times 10^9 \pm 18,1 \times 10^9/\text{л}$), чем у пациентов с другими вариантами Т-ОЛЛ ($125,8 \times 10^9 \pm 107 \times 10^9/\text{л}$) ($p = 0,003$) [9]. Помимо этого, есть сообщения о том, что хронический миелоидный лейкоз способен трансформироваться в ЕТР-ОЛЛ как у детей, так и у взрослых [12].

Имунофенотипическая характеристика – это основной критерий постановки диагноза ЕТР-ОЛЛ. Для ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников характерен иммунофенотипический профиль: отсутствие CD1a, CD8, слабая экспрессия CD5 (< 75% бластов), один или несколько миелоидных/стволовых маркеров (> 25% бластов) [4].

Морфологическая картина. В крови, костном мозге и экстрамедуллярных тканях опухолевые клетки не имеют морфологических особенностей. Иммуногистохимическое исследование позволяет определить экспрессию различных маркеров, но из-за низкой чувствительности (по сравнению с проточной цитометрией) данное исследование рекомендовано в качестве дополнительного метода диагностики [13].

Молекулярно-генетический профиль. С генетической точки зрения ЕТР-ОЛЛ – достаточно гетерогенное заболевание. Все мутации у детей с ЕТР-ОЛЛ можно разделить на три большие группы: мутации в генах цитокинового рецептора и/или RAS-пути; мутации в генах, ответственных за гемопоэтическое развитие, и мутации в генах, связанных с эпигенетической модификацией [14, 15]. Спектры мутаций ЕТР-ОЛЛ и миелоидных опухолей во многом схожи [14].

Группа пациентов, которые подходят под критерии ЕТР-ОЛЛ, достаточно гетерогенна в связи с неоднозначными иммунофенотипическими, морфологическими и молекулярно-генетическими характеристиками, что усложняет быструю ее идентификацию.

Цель исследования: иммунофенотипическая характеристика ЕТР-ОЛЛ у пациентов с Т-ОЛЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве материала использованы 14 образцов костного мозга пациентов Центра детской онкологии и гематологии ОДКБ г. Екатеринбурга и 50 образцов костного мозга пациентов НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ), исследованных в период с 2012 по 2018 год. У всех 64 пациентов (20 девочек и 44 мальчика) был идентифицирован ЕТР-ОЛЛ [4]. Медиана возраста пациентов исследуемой группы составила 13 лет (от 15 мес. до 69 лет). В группу сравнения вошли 380 пациентов с Т-ОЛЛ, обследованных в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ.

Имунофенотипирование проводили на свежих образцах аспирата костного мозга методом проточной цитофлуориметрии. Экспрессию антигенов изучали с помощью метода прямой иммунофлуоресценции с использованием широкой панели моноклональных антител (CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD19, CD11a, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD 15, CD33, CD34, CD45, CD56, CD117, CD123, CD133, HLA-DR, CD20, CD22, NG2, CD79a, iCD3, MPO, TdT, cytCD22). Оценку результатов проводили на проточном цитометре BD FACSCanto II (BD Biosciences,

США) в гейте бластных клеток, которые идентифицировались по физическим параметрам светорассеяния (FSC и SSC) [16, 17]. Антигенно-позитивными считали случаи с экспрессией маркера более 20% опухолевых клеток для мембранного окрашивания и более 10% – для внутриклеточного [18].

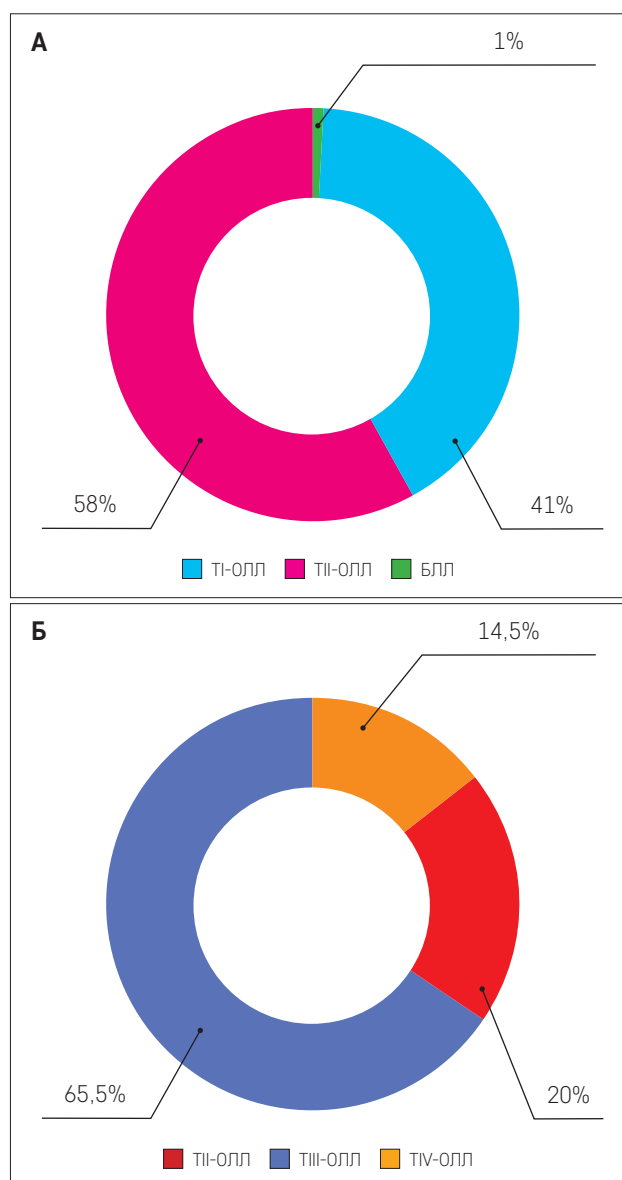
Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета *Statistica 13.3*. Статистическая значимость различий определялась при помощи непараметрического критерия χ^2 . Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение вариантов Т-ОЛЛ по данным иммунофенотипирования в исследуемой группе ($n = 64$) представлено на рисунке 1 А. Данная

Рисунок 1

Распределение вариантов Т-линейного острого лимфобластного лейкоза: А – в исследуемой группе; Б – в группе сравнения



выборка оказалась неоднородной, поскольку 26 (41%) человек среди пациентов с ЕТР-ОЛЛ имели ТI-вариант ОЛЛ, а 37 (58%) – ТII-вариант. У одного пациента был обнаружен острый билинейный лейкоз (БЛЛ), при этом иммунофенотип одной из опухолевых популяций соответствовал ЕТР-ОЛЛ. Среди пациентов с ТI-вариантом Т-ОЛЛ были выявлены 14 (53,8%) человек, иммунофенотип которых соответствует бифенотипическому лейкозу (БФЛ) согласно классификации EGIL [19], а среди пациентов с ТII-вариантом – лишь 11 (29,7%) человек. Значимых различий в частоте обнаружения БФЛ среди пациентов с ТI- и ТII-вариантами Т-ОЛЛ не выявлено ($p = 0,781$).

В группе сравнения ($n = 380$) среди четырех вариантов Т-ОЛЛ преобладал ТIII (65,5%); на долю ТII-ОЛЛ приходилось 20%, а ТIV выявили в 14,5% случаев (рисунки 1 Б). В группе сравнения отсутствовали пациенты с ТI-ОЛЛ, поскольку все они удовлетворяли критериям ЕТР-ОЛЛ и были включены в исследуемую группу.

У пациентов исследуемой группы и группы сравнения был проведен анализ экспрессии антигенов. Из широкой панели исследуемых антигенов больше всего нас заинтересовали маркеры: CD11a, CD11b, CD11c, CD13, CD33, CD56, CD117, HLA-DR. Анализ показал, что в группе сравнения экспрессия маркеров CD11b ($p < 0,001$), CD13 ($p = 0,010$), CD33 ($p < 0,001$), CD34 ($p < 0,001$), CD56 ($p < 0,001$), CD117 ($p = 0,015$) и HLA-DR ($p < 0,001$) характерна для ТII-ОЛЛ; остальные варианты Т-ОЛЛ значимых различий в антигенном профиле не имели. В исследуемой группе у всех пациентов с ТII-ОЛЛ/ЕТР-ОЛЛ была отмечена экспрессия линейно-ассоциированного маркера CD2; экспрессия маркера CD13 на бластных клетках наблюдалась в 48% случаев ЕТР-ОЛЛ; CD33 – в 63%; CD 117 – в 68%; HLA-DR – в 51%,

Таблица 1

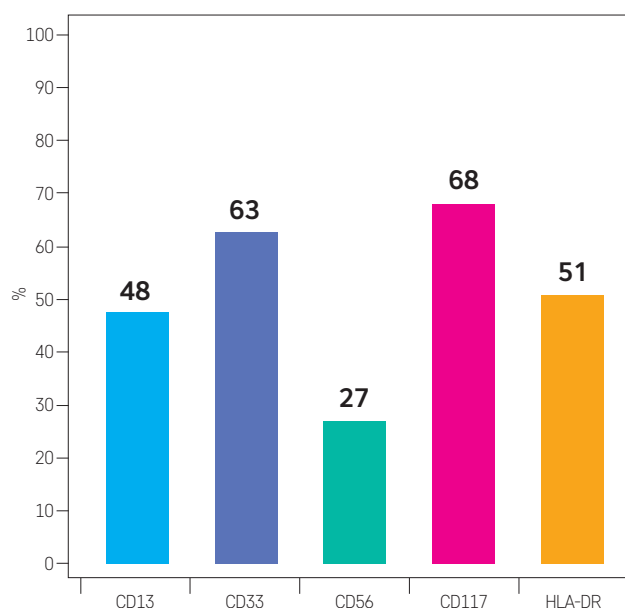
Процент бластных клеток, экспрессирующих маркеры, у пациентов с ЕТР-ОЛЛ

Маркер	+/n*	Медиана, %	Диапазон, %
CD13	30/59	86,5	20–100
CD33	40/62	89,7	23–100
CD11a	13/19	93	70–100
CD11b	19/43	56	21–98,1
CD11c	10/38	38	22,4–78
CD56	12/44	80,5	46–100
CD117	42/62	88	22–100
HLA-DR	23/45	49	20,5–99
iCD3	58/62	63	12–99,9

* Число позитивных пациентов/общее число пациентов, которым проводили определение экспрессии антигена; «i» – внутриклеточная экспрессия

Рисунок 2

Частота экспрессии маркеров на бластных клетках при остром лимфобластном лейкозе из ранних Т-клеточных предшественников



а CD56 экспрессировался у 27% пациентов (рисунок 2). Определен процент бластных клеток, экспрессирующих маркеры CD13, CD33, CD117, HLA-DR, CD56, CD11a, CD11b, CD11c и iCD3 (таблица 1). Проведено также сравнение экспрессии вышеупомянутых маркеров у пациентов с разными вариантами ЕТР-ОЛЛ: выявлены статистически значимые различия в экспрессии маркеров CD11a и CD33. Экспрессия CD11a

($p = 0,048$) характерна для ТII-ОЛЛ/ЕТР-ОЛЛ, а экспрессия CD33 ($p < 0,001$) – для TI-ОЛЛ/ЕТР-ОЛЛ.

Мы провели сравнение экспрессии маркеров у пациентов с ТII-ОЛЛ – с ЕТР-иммунофенотипом и без него. Статистически значимая разница обнаружена в экспрессии молекул CD13 ($p = 0,004$), CD117 ($p < 0,001$), CD33 ($p < 0,001$) и CD34 ($p < 0,001$) в пользу ТII-ОЛЛ/ЕТР-ОЛЛ.

По доступным нам данным, в исследуемой группе 6 (9,4%) пациентов рецидивировали в течение 8 мес. с момента постановки диагноза; у 1 пациента рецидив диагностирован через 4,5 года. Подробное сопоставление иммунофенотипа опухолевых клеток на момент инициальной диагностики и при диагностике рецидива представлено в таблице 2. В случаях 5, 6 и 7 иммунофенотип бластных клеток изменялся несущественно, но у некоторых пациентов наблюдалась смена линейной дифференцировки опухолевой популяции.

Случай 1. При первичной диагностике проведено иммунофенотипическое исследование костного мозга, которое показало наличие бластной популяции, экспрессирующей Т-линейные антигены CD7, CD4, CD5 и iCD3, миелоидные антигены CD11b, CD11c, CD13. Кроме того, были обнаружены маркеры гемопоэтических предшественников CD34, CD133 и ранний миелоидный антиген CD117. На опухолевых клетках отмечен высокий уровень экспрессии маркера CD56. Через 7,5 мес. от начала заболевания выявлена бластная популяция, которая отличалась

Таблица 2

Иммунофенотипическая характеристика бластных клеток пациентов с рецидивами острого лейкоза

Пациент	Иммунофенотип бластной популяции (первичная диагностика)	Время до рецидива, мес.	Иммунофенотип бластной популяции (рецидив)	Изменение варианта ОЛ
1	CD4, CD5 , CD7, CD11c , CD11b, CD13 , CD33, CD34, CD56, CD117, CD133, HLA-DR, iCD3	7,5	CD4, CD7, CD11b, CD33, CD34, CD56, CD117, CD133, HLA-DR	ТII-ОЛЛ → TI-ОЛЛ
2	CD45, CD7, CD13, CD33, CD34, CD117, iCD3	7,9	CD45, CD4 , CD5 , CD7, CD13, CD15 , CD33, CD34, CD117, iCD3	TI-ОЛЛ → ТII-ОЛЛ
3	CD45, CD4, CD7, CD11b, CD33, CD34, CD117, iCD3 , CD79a	1	CD45, CD4, CD7, CD11b, CD11c , CD15 , CD33, CD34, CD117, CD99 , CD64 , Lisozyme	TI-ОЛЛ → ОМЛ
4	CD45, CD2, CD5, CD7, CD13 , CD33, CD34, CD117, iCD3, iMPO	1,4	CD45, CD2, CD4 , CD5, CD7, CD33, CD34, CD45, CD117, iCD3	БФЛ → ТII-ОЛЛ
	CD45, CD2, CD7, CD13, CD15 , CD34	52,8	CD45, CD2, CD7, CD11a , CD13, CD34, CD117 , iCD3	ТII-ОЛЛ → ТII-ОЛЛ
5	CD45, CD2, CD3 , CD5 , CD7, CD34, iCD3	2,4	CD45, CD2, CD7, CD34, iCD3	ТII-ОЛЛ → ТII-ОЛЛ
6	CD45, CD4, CD7, CD11b, CD33, CD34, CD117, iCD3 , CD79a	1	CD45, CD4, CD7, CD11b, CD11c , CD15 , CD33, CD34, CD117, CD99 , CD64 , Lisozyme	TI-ОЛЛ → ОМЛ
7	CD45, CD5, CD7, CD11c, CD11b , CD13 , CD33, CD34, CD38, iCD3, CD79a	3,6	CD45, CD5, CD7, CD11c, CD33, CD34, CD38, CD64 , iCD3, CD79a	ТII-ОЛЛ → ТII-ОЛЛ

Примечание: маркеры, экспрессия которых изменилась, выделены жирным; «i» – внутриклеточная экспрессия.

от первоначального клона отсутствием экспрессии Т-линейных маркеров CD5 и iCD3, отсутствовала также экспрессия миелоидных антигенов CD11b и CD13.

Случай 2. В данном случае первично выявлена опухолевая популяция с иммунофенотипом, соответствующим ТI-ОЛЛ (CD13+, CD33+, CD117+). Спустя почти 8 мес. был диагностирован рецидив; фенотип бластных клеток соответствовал ТII-ОЛЛ (CD13+, CD15+, CD33+, CD117+).

Случай 3. По результатам иммунофенотипирования первично диагностирован ТI-ОЛЛ с коэкспрессией CD33, CD117 и CD79a. Ровно через 1 мес. проведено иммунофенотипическое исследование: обнаружен опухолевый клон с фенотипом, характерным для ОМЛ CD7+.

Случай 4. По результатам иммунофенотипирования диагностирован ТII-ОЛЛ с коэкспрессией CD13+, CD33+, CD117+, MPO+ (острый БФЛ по классификации ВОЗ) [20]. Рецидив выявлен через 1,4 мес., иммунофенотип бластной популяции соответствовал ТII-ОЛЛ (CD33+, CD117+).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

После описания *Elaine Counstan-Smith* и соавт. в 2009 году нового отдельного подтипа Т-ОЛЛ –

острого лимфобластного лейкоза из ранних Т-клеточных предшественников – возникла необходимость точной и быстрой идентификации таких пациентов на раннем этапе развития болезни. Это чрезвычайно важно, поскольку пациенты с ЕТР-ОЛЛ имеют высокий риск неэффективности терапии, низкую общую и бессобытийную выживаемость, а также частые рецидивы [4]. Вышеописанные особенности течения болезни объясняются биологической гетерогенностью и уникальностью опухоли. Изучение ее молекулярных особенностей поможет понять биологию ОЛЛ из Т-клеточных предшественников.

В данной работе мы провели иммунофенотипическое исследование аспирата костного мозга 64 пациентов с ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников. Исследование позволило выявить очевидную иммунофенотипическую гетерогенность среди пациентов этой группы: выявлены разные профили коэкспрессирующихся маркеров и уровни их экспрессии. В более ранних исследованиях ЕТР-ОЛЛ считали подтипом исключительно ТI-ОЛЛ, позже эти данные были опровергнуты [21, 22]. Мы тоже обнаружили различные варианты Т-ОЛЛ, которые удовлетворяют иммунофенотипическим критериям ЕТР-ОЛЛ (рисунки 3–7). Критерии для идентификации ЕТР-ОЛЛ неоднозначны, что ставит некоторые вопросы. В нашем исследовании мы пытались выявить дополнитель-

Рисунок 3

Результат иммунофенотипирования костного мозга при ТI-ОЛЛ, который удовлетворяет критериям ЕТР-ОЛЛ (опухолевые клетки показаны красным; нормальные клетки костного мозга – серым; «i» – внутриклеточная экспрессия)

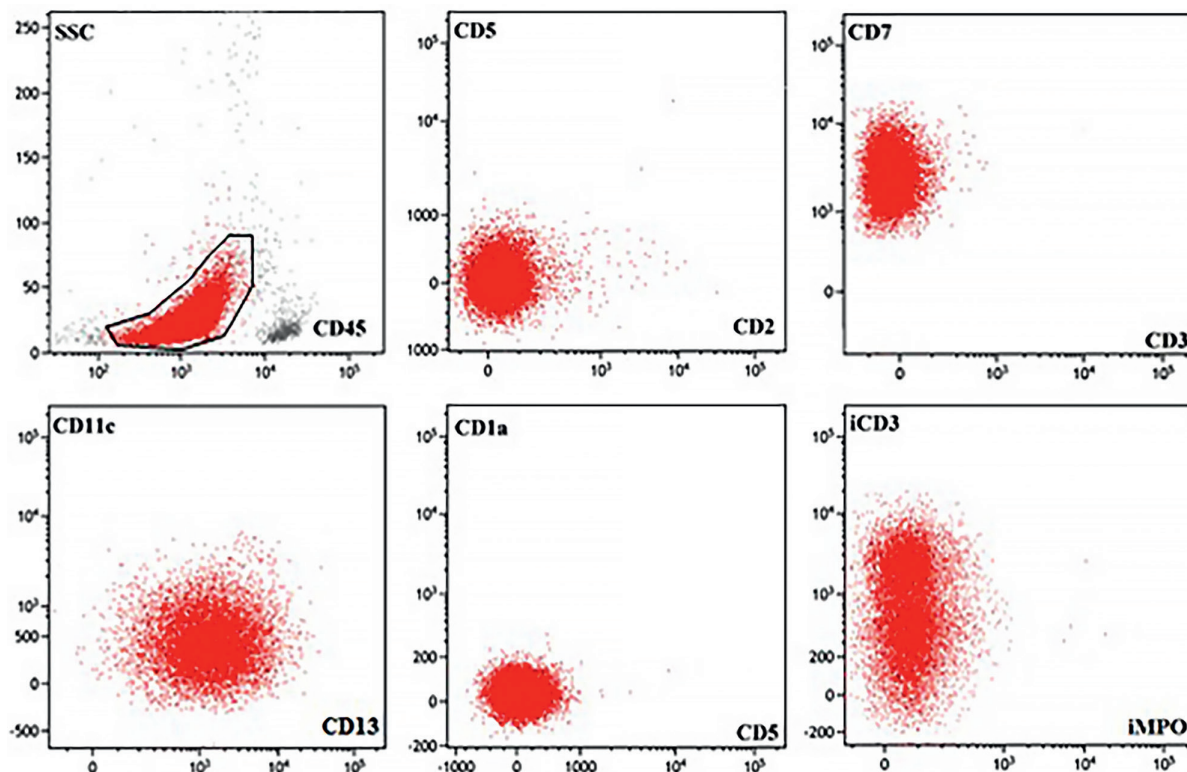
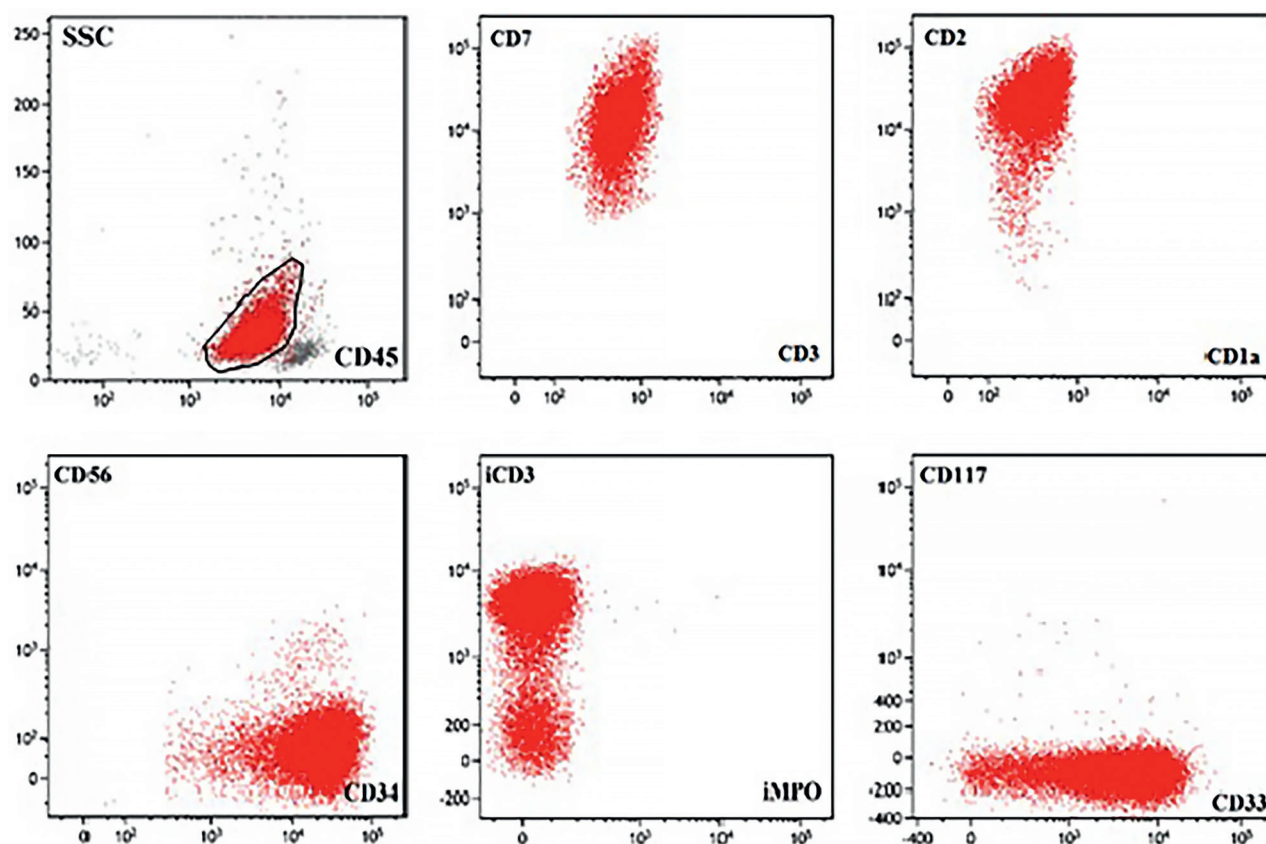


Рисунок 4

Результат иммунофенотипирования костного мозга при Т11-ОЛЛ, который удовлетворяет критериям ЕТР-ОЛЛ (опухолевые клетки показаны красным; нормальные клетки костного мозга – серым; <i>i</i> – внутриклеточная экспрессия)

**Рисунок 5**

Результат иммунофенотипирования костного мозга при ЕТР-ОЛЛ. Экспрессия миелопероксидазы (MPO) в опухолевых клетках позволяет классифицировать данный случай как MPAL (согласно критериям ВОЗ) (опухолевые клетки показаны красным; нормальные клетки костного мозга – серым; <i>i</i> – внутриклеточная экспрессия)

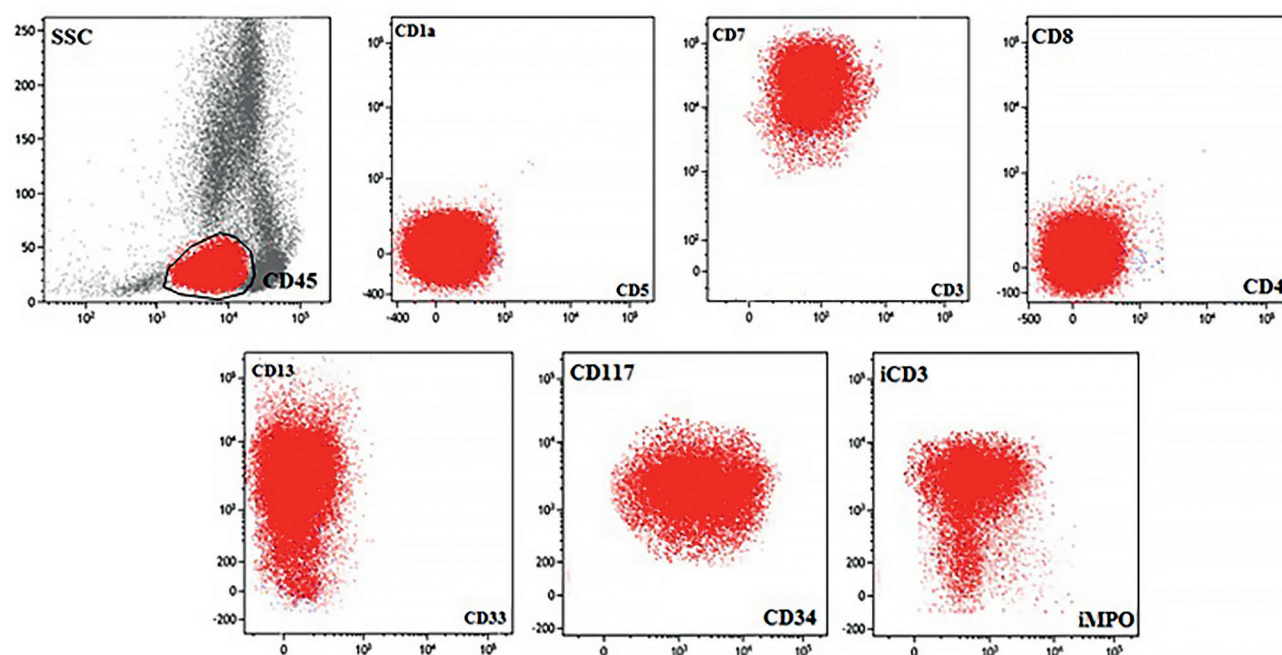
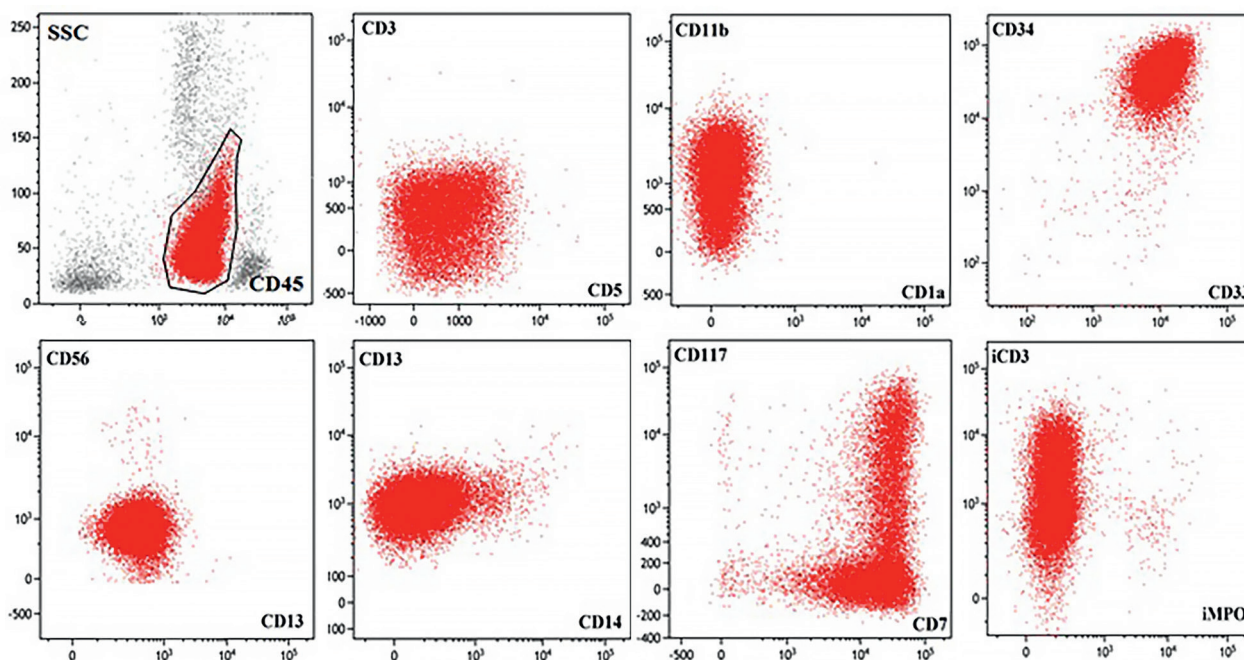
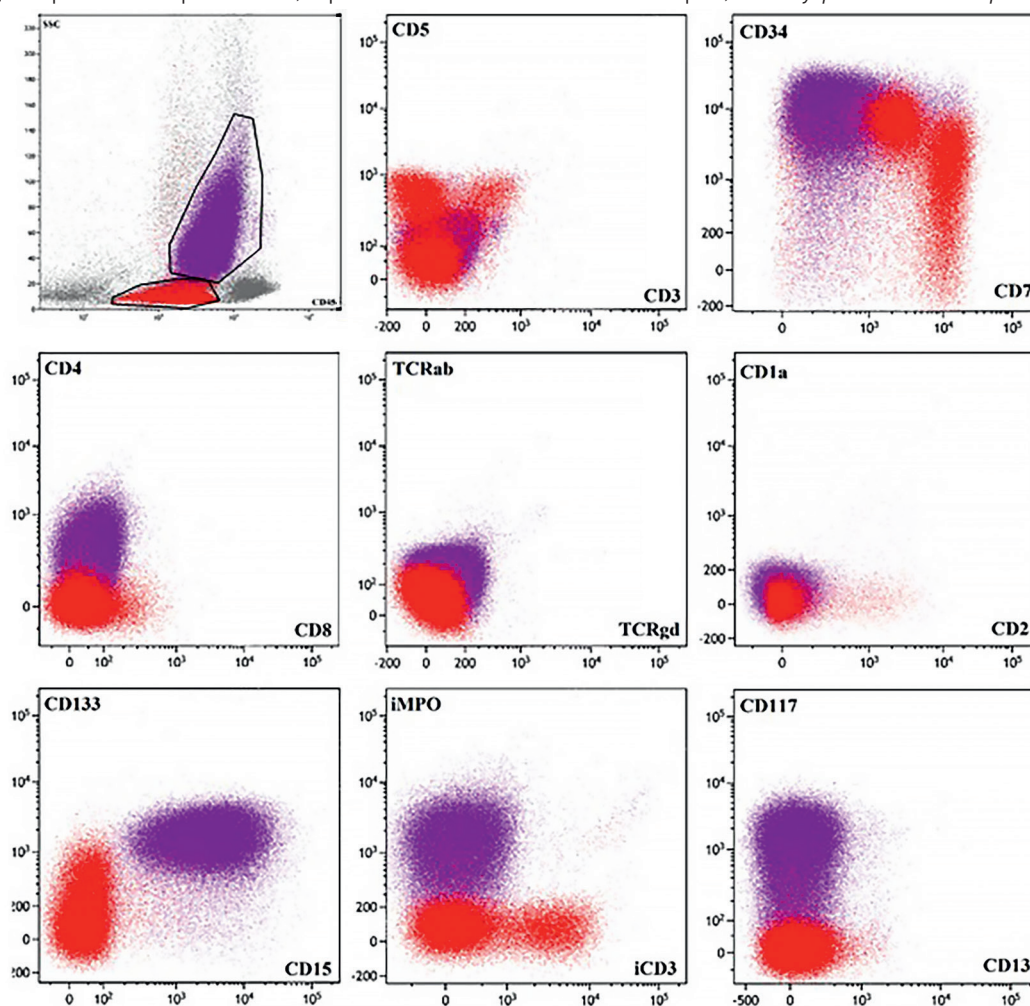


Рисунок 6

Результат иммунофенотипирования костного мозга при ЕТР-ОЛЛ согласно классификации EGIL
(опухолевые клетки показаны красным; нормальные клетки костного мозга – серым; «i» – внутриклеточная экспрессия)

**Рисунок 7**

Результат иммунофенотипирования костного мозга при остром билинейном лейкозе
(популяция опухолевых клеток с фенотипом, соответствующим ЕТР-ОЛЛ, показана красным; опухолевая популяция с миелоидным фенотипом – фиолетовым; нормальные клетки костного мозга – серым; «i» – внутриклеточная экспрессия)



ные маркеры, которые помогли бы быстрее и точнее отделять ЕТР-ОЛЛ от прочих вариантов Т-ОЛЛ. Однако из широкой панели исследуемых маркеров наше внимание привлекли лишь несколько молекул – CD11a, CD13, CD33, CD56, CD117, HLA-DR. Возможно, миелоидный маркер CD33 чаще экспрессируется при ТI-варианте с ЕТР-иммунофенотипом в связи с тем, что бластные клетки соответствуют ранним тимоцитам. Козэкспрессия прочих миелоидных, миеломоноцитарных и линейно-неассоциированных маркеров (CD11b, CD11c, CD13, CD117, HLA-DR) в равной степени наблюдается во всех подгруппах. Особое внимание стоит уделить маркеру CD56, который экспрессируется в трети случаев ЕТР-ОЛЛ и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом при Т-ОЛЛ [23, 24]. Значимая разница в экспрессии CD117 и CD34 между Т-ОЛЛ и ЕТР-ОЛЛ – это очередное подтверждение того, что в случае ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников бластные клетки происходят из более ранних лимфоцитов, нежели опухолевый клон обычного Т-ОЛЛ. Наше внимание привлекла также разница в пользу ЕТР-ОЛЛ при анализе экспрессии миелоидных маркеров CD13 и CD33, поскольку при ЕТР-ОЛЛ бластные клетки, коэкспрессирующие миелоидные маркеры, способны впоследствии дифференцироваться в клетки миелоидной линии, давая начало билинейному лейкозу [25].

Следует отметить, что все пациенты с ТI-ОЛЛ соответствовали критериям ЕТР, так как во всех случаях была определена коэкспрессия как минимум одного раннего или миелоидного маркера. При ТII-варианте ОЛЛ именно экспрессия ранних и миелоидных

антигенов отличала пациентов исследуемой группы и группы сравнения.

В исследуемой группе у 6 пациентов был диагностирован рецидив. В этих случаях также отмечена явная биологическая неоднородность пациентов с ЕТР-ОЛЛ. Это проявлялось в разнице иммунофенотипа бластных клеток при первичном исследовании и диагностике рецидива, что описано и в более раннем сообщении [26]. Помимо изменения профиля коэкспрессирующихся молекул, обнаружены изменения варианта Т-ОЛЛ, а в нескольких случаях произошла смена линейной дифференцировки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты согласуются с многочисленными литературными данными, но для более полного понимания иммунологических особенностей ЕТР-ОЛЛ необходимо проведение крупных, возможно, межлабораторных исследований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Illarionova O.I. ORCID <http://orcid.org/0000-0003-2685-674X>

Karachunsky A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Popov A.M. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Литература

- Goldberg J.M., Silverman L.B., Levy D.E., Dalton V.K., Gelber R.D., Lehmann L., Cohen H.J., et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 2003; 21 (19): 3616–22.
- Pui C.H., Evans W.E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354: 166–78.
- Pullen J., Shuster J.J., Link M., Borowitz M.J., Amylon M., Carroll A.J., et al. Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Leukemia* 1999; 13: 1696–707.
- Coustan-Smith E., Mullighan C.G., Onciu M., Behm F.G., Raimondi S.C., Pei D., et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009; 10: 147–56 [PubMed: 19147408].
- Breit S., Stanulla M., Flohr T., Schrappe M., Ludwig W.D., Tolle G., et al. Activating NOTCH1 mutations predict favorable early treatment response and long-term outcome in childhood precursor T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 108: 1151–7.
- Rothenberg E.V., Moore J.E., Yui M.A. Launching the T-cell-lineage development programme. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 9–21.
- Bell J.J., Bhandoola A. The earliest thymic progenitors for T cells possess myeloid lineage potential. *Nature* 2008; 452: 764–7.
- Inukai T., Kiyokawa N., Campana D., Coustan-Smith E., Kikuchi A., Kobayashi M., et al. Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Br J Haematol* 2012; 156 (3): 358–65.
- Ma M., Wang X., Tang J., Xue H., Chen J., Pan C., et al. Early T-cell precursor leukemia: a subtype of high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Med* 2012; 6 (4): 416–20.
- Wood B., Winter S., Dunsmore K., Raetz E., Borowitz M.J., Devidas M., et al. Patients with early T-cell precursor

- (ETP) acute lymphoblastic leukemia (ALL) have high levels of minimal residual disease (MRD) at the of induction-A Children's Oncology Group (COG) Study. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114: 9.
11. Neumann M., Heesch S., Gokbuget N., Schwartz S., Schlee C., Benlasfer O., et al. Clinical and molecular characterization of early T-cell precursor leukemia: a high-risk subgroup in adult T-ALL with a high frequency of FLT3 mutation. *Blood Cancer J* 2012; 2: e55.
 12. Senapati J., Devasia A.J., Alex A.A., George B. Early T cell precursor lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia – a novel transformation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2015 Mar; 8 (1): 43–6.
 13. Czuchlewski D.R., Foucar K. Early T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Surgical pathology clinics* 2013; 6 (4): 661–76.
 14. Zhang J., Ding L., Holmfeldt L., Wu G., Heatley S.L., Payne-Turner D., et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2012; 481: 157–63.
 15. Streensma M., DeAngelo D.J. Looking under the hood of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *The Hematologist* 2012; 9: 12.
 16. Аксёнова А.С., Илларионова О.И., Литвинов Д.В., Кашпор С.А., Попов А.М. Анализ результатов применения различных антител для определения экспрессии CD1a при иммунофенотипировании Т-линейного острого лимфобластного лейкоза у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (4): 23–6.
 17. Новикова И.А., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Цаур Г.А., Белевцев М.В., Попов А.М. и др. Стандарт российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей. *Онкогематология* 2018; 13 (1): 73–82.
 18. Bene M.C., Castoldi G., Knapp W., Ludwig W.D., Matutes E., Orfao A., et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995; 9: 1783–6.
 19. Bene M.C., Bernier M., Casasnovas R.O., Castoldi G., Knapp W., Lanza F., et al. The Reliability and Specificity of c-kit for the Diagnosis of Acute Myeloid Leukemias and Undifferentiated Leukemias. *Blood* 1998; 92: 596–9.
 20. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127 (20): 2391–405.
 21. Chopra A., Bakhshi S., Pramanik S.K., Pandey R.M., Singh S., Gajendra S., et al. Immunophenotypic analysis of T-acute lymphoblastic leukemia. A CD5-based ETP-ALL perspective of non-ETP T-ALL. *Eur J Haematol* 2014; 92 (3): 211–8.
 22. Ono T., Takeshita A., Kishimoto Y., Kiyoi H., Okada M., Yamauchi T., et al. Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. *Cancer Sci* 2014; 5 (1): 97–104.
 23. Федюкова Ю.Г., Бойченко Э.Г., Попов А.М., Макарова Т.А., Гарбузова И.А., Боронина С.А. и др. Острый лимфобластный лейкоз из ранних предшественников Т-клеток: результаты лечения в рамках исследования ОЛЛ–Москва–Берлин. *Педиатрия* 2018; 97 (4): 17–22.
 24. Fuhrmann S., Karawajew L., Schabath R., Moricke A., Zimmermann M., Ludwig W., et al. T/NK-Cell Immunophenotype with Coexpression of CD56 Predicts Poor Outcome in Childhood T-ALL. Results of the ALL-BFM 2000 Trial. *Blood* 2016; 128: 760.
 25. Wang P., Peng X., Deng X., Gao L., Zhang X., Feng Y. Diagnostic challenges in T-lymphoblastic lymphoma, early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia or mixed phenotype acute leukemia. *Medicine* 2018; 97: 41.
 26. Бойченко Э.Г., Попов А.М., Макарова Т.А., Дохина Н.Н., Гарбузова И.А., Макарова О.В. и др. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2015; 14 (1): 1–7.

Эффективность применения различных схем терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела

Д.Р. Шарафутдинова^{1,2}, Е.Н. Балашова¹, О.В. Ионов^{1,2}, А.Р. Киртбая^{1,2},
Ю.М. Голубцова^{1,2}, В.В. Зубков^{1,2}, Д.Н. Дегтярев^{1,2}, С.В. Павлович^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва
² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Анемия недоношенных – патология, часто встречающаяся у недоношенных детей. Частота ранней анемии недоношенных имеет обратную зависимость от их гестационного возраста (ГВ) и массы тела при рождении. Ведущий патогенетический механизм развития анемии – гипорегенераторный характер гемопоэза, поэтому с целью профилактики и лечения анемии недоношенных применяют препарат рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО). В нашем исследовании проведен сравнительный анализ эффективности применения различных схем терапии рчЭПО для профилактики и лечения ранней анемии недоношенных у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (ОНМТ и ЭНМТ). На базе клинических отделений Института неонатологии и педиатрии НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России проведен проспективный анализ 133 случаев выхаживания недоношенных детей, родившихся с ОНМТ и ЭНМТ в период с декабря 2017 по февраль 2019 года; ГВ – от 26 до 33 нед.; у 75 (56%) детей – 30 нед. и менее. В зависимости от схемы лечения и профилактики анемии недоношенных все новорожденные дети были разделены на 5 групп: 1-я группа (n = 26) – недоношенные новорожденные, которым назначали препараты рчЭПО с 3-х суток жизни (с.ж.) – 200 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно; 2-я группа (n = 21) – недоношенные новорожденные, которым назначали препараты рчЭПО с 3 с.ж. – 400 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно; 3-я группа (n = 37) – недоношенные новорожденные, которым назначали препараты рчЭПО с 8 с.ж. – 200 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно; 4-я группа (n = 18) – недоношенные новорожденные, которым назначали препараты рчЭПО с 8 с.ж. – 400 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно; 5-я группа (n = 31), группа контроля, – недоношенные дети, которые не получали терапию рчЭПО. В каждой группе были выделены подгруппы детей ГВ ≤ 30 нед. Исследуемые группы и подгруппы статистически значимо не различались по ГВ, массе и длине тела при рождении и оценке по Апгар на 1-й и 5-й мин жизни ($p > 0,05$). Не выявлено также статистически значимых отличий в группах в зависимости от возраста проведения 1-й трансфузии, частоты и общего объема трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови, длительности инвазивной и неинвазивной респираторной терапии, длительности госпитализации, в том числе лечения в условиях ОРИТ, массы тела и постконцептуального возраста при выписке из стационара. Частота ретинопатии недоношенных 3-й степени и более, перивентрикулярной лейкомаляции, бронхолегочной дисплазии средней и тяжелой степеней тяжести, внутрижелудочковых кровоизлияний различной степени тяжести, некротизирующего энтероколита статистически значимо в исследуемых группах и подгруппах не отличалась. Статистически значимые отличия концентрации гемоглобина в периферической крови недоношенных детей выявлены при выписке из стационара. У детей в группе контроля отмечен более низкий показатель гемоглобина при выписке (94 г/л) по сравнению с детьми из групп с ранним назначением рчЭПО (109 и 107 г/л в 1-й и 2-й группах соответственно; $p_{0-1} = 0,048$; $p_{0-2} = 0,047$) за счет новорожденных с ГВ ≤ 30 нед. При выборе схемы профилактики и терапии ранней анемии недоношенных предпочтительно назначение препарата рчЭПО в дозе 200 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно, начиная с 3-го дня жизни. Эффективность терапии эритропоэтином, время ее старта и различные схемы остаются спорными и требуют дальнейшего изучения. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова.

Ключевые слова: анемия недоношенных, рекомбинантный человеческий эритропоэтин

Контактная информация:

Шарафутдинова Дияна Рашидовна,
аспирант НМИЦ акушерства,
гинекологии и перинатологии
им. В.И. Кулакова Минздрава России.
Адрес: 1117997, Москва,
ул. Академика Опарина, 4
E-mail: dikarush@gmail.com

Шарафутдинова Д.Р. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 75–82.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-75-82

© 2019 by NMRC PHOI

The recombinant human erythropoietin therapy for extremely and very low birth weight infants

D.R. Sharafutdinova^{1,2}, E.N. Balashova¹, O.V. Ionov^{1,2}, A.R. Kirtbaya^{1,2}, J.M. Golubtsova^{1,2}, V.V. Zubkov^{1,2}, D.N. Degtyarev^{1,2}, S.V. Pavlovich^{1,2}¹ National Medical Research Center for obstetrics, gynecology and perinatology named academician V.I. Kulakov Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Correspondence:
Diana R. Sharafutdinova, graduate student of the Institute of neonatology and pediatrics National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Oparina st., 4
E-mail: dikarush@gmail.com

Anemia of prematurity is a common pathology in premature infants. The prevalence of anemia of prematurity is inversely proportional to the gestational age and body weight at birth. The pathogenetic importance of impaired erythropoietin (EPO) production in anemia of prematurity provides the rationale for therapy with erythropoiesis stimulating agents (ESAs) including recombinant EPO. A comparative analysis of the effectiveness of different regimens of recombinant human erythropoietin in extremely and very low birth weight infants (ELBW and VLBW) was studied. Research has been set as a prospective analysis of 133 VLBW and ELBW infants (in the period from December 2017 to February 2019). Gestational age (GA) of the children ranged from 26 to 33 weeks, of these, GA of 75 children (56%) was 30 weeks or less. Depending on the treatment of anemia of prematurity all infants were divided into 5 groups: group 1 (n = 26) – premature babies who were prescribed ESAs since 3 day of life 200 IU/kg 3 times per week subcutaneously; group 2 (n = 21) – premature babies who were prescribed ESAs since 3 day of life 400 IU/kg 3 times per week subcutaneously; group 3 (n = 37) – premature babies who were prescribed ESAs since 8 day of life 200 IU/kg 3 times per week subcutaneously; group 4 (n = 18) – premature babies who were prescribed ESAs since 8 day of life 400 IU/kg 3 times per week subcutaneously; group 5 (n = 31) premature infants who did not receive treatment with recombinant human erythropoietin (control group). Subgroups of children of gestational age ≤ 30 weeks were identified in each group. The groups and subgroups did not differ significantly in gestational age, weight, birth length, and Apgar score at 1 and 5 minutes of life, $p > 0.05$. Also, there were no statistically significant differences in the age of the 1st transfusion, the frequency and total volume of transfusions, the duration of respiratory therapy, the duration of hospitalization, including treatment in NICU, body weight and age at discharge. The frequency of retinopathy of prematurity stage ≥ 3, periventricular leukomalacia, bronchopulmonary dysplasia of moderate and severe severity, intraventricular hemorrhages of varying severity, necrotizing enterocolitis was not statistically significant in the study groups and subgroups. Statistically significant differences in the concentration of hemoglobin in the peripheral blood of premature infants were revealed at discharge. In the control group, children had a lower level of hemoglobin at discharge (94 g/l) compared with the groups with early appointment of ESAs (109 g/l and 107 g/l in groups 1 and 2, respectively, $P_{0-1} = 0.048$ and $P_{0-2} = 0.047$) due to newborn GA ≤ 30 weeks. It is preferable to use of the drug ESAs at a dose of 200 IU/kg 3 p/week p/, starting from the 3rd day of life. The effectiveness of erythropoietin therapy, the time of its start and various treatment regimens remain controversial issues that require further study. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov.

Key words: anemia of prematurity, recombinant human erythropoietin

Sharafutdinova D.R., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 75–82.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-75-82

Анемия недоношенных – патология, часто встречающаяся у недоношенных детей. Частота ранней анемии недоношенных имеет обратную зависимость от их гестационного возраста (ГВ) и массы тела при рождении [1, 2]. У недоношенных детей, особенно у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (ОНМТ и ЭНМТ), более высока вероятность проведения по крайней мере одной, а зачастую и неоднократных гемотрансфузий в течение неонатального периода [3, 4]. В 50–80% случаев новорожденным гестационного возраста менее 32 нед. требуется проведение гемотрансфузии компонентов красной крови для коррекции анемии недоношенных [2, 4, 5].

Основное внимание уделяется мероприятиям, направленным на профилактику ранней анемии недоношенных, – это отсроченное пережатие пуповины или ее «сцеживание» («милкинг») и терапия рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рчЭПО). Поскольку ведущий патогенетический механизм развития анемии – гипорегенераторный характер гемопоэза, с целью профилактики и лечения анемии недоношенных применяют препарат рчЭПО.

Цель исследования: сравнительный анализ эффективности применения различных схем терапии рчЭПО для профилактики и лечения ранней анемии недоношенных у детей с ОНМТ и ЭНМТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе клинических отделений НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России проведен проспективный анализ 133 случаев выхаживания недоношенных детей (ГВ – от 26 до 33 нед.), родившихся с ОНМТ и ЭНМТ в период с декабря 2017 по февраль 2019 года, при наличии информированного согласия, подписанного родителями детей. Исследование было одобрено этическим комитетом НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России.

В исследование не включали недоношенных детей с множественными пороками развития, врожденными пороками сердца, хромосомными патологиями, метаболическими заболеваниями, гемолитической болезнью новорожденных, постгеморрагической анемией, фето-фетальным трансфузионным синдромом, а также монохориальные двойни; недоношенных, которым проводили гемотрансфузии в первые 7 сут жизни (с.ж.); недоношенных, умерших до проведения первой гемотрансфузии.

Согласно инструкции рчЭПО назначали с целью профилактики и лечения анемии у недоношенных новорожденных, родившихся с массой тела менее 1500 г и до 34-й нед. беременности, с или после 3 с.ж.

до достижения целевых показателей гемоглобина и гематокрита, но не более 6 нед.

В зависимости от схемы терапии всех новорожденных детей разделили на 5 групп:

- 1-я группа** ($n = 26$) – недоношенные новорожденные, которым назначали препарат рчЭПО с 3 с.ж. – 200 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно (ОНМТ – 22; ЭНМТ – 4);
- 2-я группа** ($n = 21$) – недоношенные новорожденные, которым назначали препарат рчЭПО с 3 с.ж. – 400 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно (ОНМТ – 12; ЭНМТ – 9);
- 3-я группа** ($n = 37$) – недоношенные новорожденные, которым назначали препарат рчЭПО с 8 с.ж. – 200 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно (ОНМТ – 28; ЭНМТ – 9);
- 4-я группа** ($n = 18$) – недоношенные новорожденные, которым назначали препарат рчЭПО с 8 с.ж. – 400 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно (ОНМТ – 11; ЭНМТ – 7);
- 5-я группа** ($n = 31$), группа контроля, – недоношенные, которые не получали терапию рчЭПО (ОНМТ – 21; ЭНМТ – 10).

Проведено сопоставление показателей у детей разного ГВ для оценки эффективности терапии рчЭПО: в каждой группе были выделены подгруппы детей ГВ ≤ 30 нед.

Всем новорожденным, включенным в исследование, проводили отсроченное пережатие пуповины или сцеживание пуповины в родильном блоке. Все дети получали препараты железа перорально в дозе 4–6 мг/кг/сут с момента достижения объема энтерального питания 100 мл/кг/сут.

Проанализированы массо-ростовые параметры при рождении, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, ГВ, возраст проведения первой трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови, частота и общий объем гемотрансфузий, длительность инвазивной и неинвазивной респираторной терапии, частота развития ретинопатии недоношенных (РН), некротизирующего энтероколита (НЭК), бронхолегочной дисплазии (БЛД), внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ).

Гемотрансфузии проводили согласно внутреннему протоколу отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных им. проф. А.Г. Антонова (ОРИТ) Института неонатологии и педиатрии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России. Гемотрансфузию недоношенным новорожденным проводили при следующих показателях: при потребности в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при $\text{MAP} > 8$ см H_2O и $\text{FiO}_2 > 0,4$ и показателе гематокрита венозной крови $\text{Ht} \leq 35\%$; на ИВЛ при $\text{MAP} < 8$ /или неинвазивной вентиляции легких и

$\text{FiO}_2 \leq 0,4$ при значениях венозного $\text{Ht} \leq 30\%$; при показателе венозного $\text{Ht} \leq 25\%$ при отсутствии потребности в ИВЛ, но сохраняющейся кислородозависимости или потребности в неинвазивной респираторной терапии – СРАР/ВПК (в возрасте > 28 с.ж.) и $\text{FiO}_2 \leq 0,30$ плюс один или несколько из следующих симптомов: сохраняющаяся более 24 ч тахикардия ($\text{ЧСС} > 180$ уд./мин) или тахипноэ ($\text{ЧД} > 80$); повышение потребности в кислороде за последние 48 ч, определяемое как 4-кратное и более повышение потока в назальной канюле (например, с $\frac{1}{4}$ до 1 л/мин) или повышение потребности в уровне назального СРАР $\geq 20\%$ за предыдущие 48 ч; повышение потребности в дополнительном кислороде $\text{FiO}_2 \geq 10\%$; прибавка < 10 г/кг/день в течение 4 дней, несмотря на калорийность питания > 100 ккал/кг/день; учащение эпизодов апноэ/брадикардии (> 10 за сутки или > 2 эпизодов, потребовавших вентиляции с помощью мешка и маски, несмотря на назначение терапевтических доз метилксантинов); повышение лактата $> 2,5$ мэкв/л; предстоящее оперативное вмешательство. Значение венозного $\text{Ht} \leq 20\%$ было абсолютным показанием для проведения гемотрансфузии.

Гемотрансфузию проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 02.04.2013 № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».

Диагноз «РН» устанавливали согласно международной классификации ретинопатии недоношенных; диагноз «БЛД» – согласно критериям *A.H. Jobe* и *E. Bancalari* в скорректированном возрасте 36 нед. [6]; диагноз «НЭК» – по клинико-лабораторным и инструментальным критериям по *Bell*; диагноз «ВЖК» – согласно классификации, предложенной Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины; диагноз «ПВЛ» – с учетом данных ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии головного мозга.

Эффективность терапии рчЭПО оценивали по потребности и возрасту проведения первой трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови, общему количеству и объему проводимых гемотрансфузий в течение периода госпитализации, уровню гемоглобина периферической крови у пациентов при выписке из стационара.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц *Microsoft Excel* и программы *SPSS v.17.0*. Для количественных параметров были определены медиана (Me), значения 25 и 75 квартилей (q_1 – q_3), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD). Для качественных данных определяли показатели частоты (%). Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах проверяли соответствие нормальному распределению (тест Колмогорова–Смир-

нова, графический анализ данных). При отсутствии нормального распределения данных применяли методы непараметрической статистики – тест Крускала–Уоллиса для сравнения данных в нескольких группах. Значимость различий между исходами, выявленными в ходе исследования, определяли с помощью критерия χ^2 и критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемые группы статистически значимо не различались по ГВ, массе и длине тела при рождении, а также по оценке по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин жизни ($p > 0,05$) (таблица 1). Доля детей малого размера/массы тела к сроку гестации была меньше во 2-й группе (14,3%), однако статистически достоверной разницы между исследуемыми группами не выявлено ($p = 0,158$) (таблица 1).

В большинстве случаев у детей исследуемых групп основным диагнозом была врожденная инфекция: в 1-й группе – у 19 (73,1%); во 2-й – у 19 (90,4%); в 3-й – у 35 (94,6%); в 4-й – у 15 (83,3%); в группе контроля – у 25 (80,6) детей ($p > 0,05$).

Между исследуемыми группами не выявлено статистически значимых отличий в длительности инвазивной (традиционная ИВЛ, высокочастотная вентиляция легких) и неинвазивной респираторной тера-

пии (*Biphasic*, CPAP), длительности госпитализации, в том числе лечения в условиях ОРИТ, массе тела и постконцептуальном возрасте (ПКВ) при выписке из стационара (таблица 2).

Длительность терапии рЧЭПО во всех исследуемых группах значимо не отличалась; не выявлено также статистически значимых отличий между группами в частоте и общем объеме трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови (таблица 3). Самый ранний возраст при проведении первой гемотрансфузии был у детей во 2-й группе, а самый поздний – в 4-й группе, однако статистически достоверных отличий между исследуемыми группами не выявлено (таблица 3).

Статистически значимые отличия концентрации гемоглобина в периферической крови недоношенных детей выявлены при выписке из стационара. В группе контроля у детей отмечены более низкие значения гемоглобина при выписке (94,5 г/л) по сравнению с детьми из групп с ранним назначением рЧЭПО (109 и 107 г/л в 1-й и 2-й группах соответственно; $p_{0-1} = 0,048$ и $p_{0-2} = 0,047$) за счет новорожденных ГВ ≤ 30 нед.

Среди детей ГВ ≤ 30 нед. не выявлено статистически значимых отличий в возрасте проведения первой гемотрансфузии, частоте и общем объеме трансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови, длительности инвазивной и неинвазивной

Таблица 1

Характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатель		1-я группа: 3 с.ж. 200 МЕ/кг 3 раза в нед. (n = 26)	2-я группа: 3 с.ж. 400 МЕ/кг 3 раза в нед. (n = 21)	3-я группа: 8 с.ж. 200 МЕ/кг 3 раза в нед. (n = 37)	4-я группа: 8 с.ж. 400 МЕ/кг 3 раза в нед. (n = 18)	Группа контроля (n = 31)	p
Количество детей (n = 133)*	Всего	26	21	37	18	31	
	ОНМТ	22	12	28	11	21	
	ЭНМТ	4	9	9	7	10	
ГВ, недель	Me (q1–q3)	31 (29–32)	29 (28–31)	30 (28–31)	30 (29–33)	30 (29–32,5)	0,332
Масса тела при рождении, г	Me (q1–q3)	1370 (1240–1450)	1205 (980–1440)	1260 (993–1410)	1240 (940–1400)	1350 (991,5–1427,5)	0,270
Длина при рождении, см	Me (q1–q3)	39 (37–41)	37,5 (35–40)	37 (35–39)	38 (33–40)	39 (35–40)	0,440
Оценка по шкале Апгар, 1-я мин, балл	Me (q1–q3)	7 (6–7)	6 (6–7)	6 (1–7)	6 (5–7)	6 (6–7)	0,158
Оценка по шкале Апгар, 5-я мин, балл	Me (q1–q3)	8 (7–8)	8 (7–8)	7 (7–8)	7,5 (4–8)	7 (7–8)	0,104
Мальчики, абс. (%)		16 (61,5)	12 (57,1)	22 (59,5)	13 (72,2)	17 (54,8)	0,523
Девочки, абс. (%)		10 (38,5)	9 (42,9)	15 (40,5)	5 (27,8)	14 (45,2)	0,238
Малый размер/масса тела к сроку гестации, абс. (%)		6 (23,1)	3 (14,3)	11 (29,7)	8 (44,4)	12 (38,7)	0,158
* Из них детей ГВ ≤ 30 нед. (n = 75)		12	14	23	10	16	
Масса тела при рождении у детей ГВ ≤ 30 нед., г	Me (q1–q3)	1265 (1047–1360)	1150 (950–1240)	1210 (1046–1391)	1165 (817–1270)	1190 (960–1405)	0,283

Таблица 2

Сравнительный анализ длительности респираторной терапии, длительности госпитализации, в том числе лечения в условиях ОРИТ, массы тела и постконцептуального возраста при выписке из стационара пациентов исследуемых групп

Показатель		1-я группа: 3 с.ж. 200 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 26	2-я группа: 3 с.ж. 400 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 21	3-я группа: 8 с.ж. 200 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 37	4-я группа: 8 с.ж. 400 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 18	Группа контроля n = 31	p
Длительность инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (высокочастотная и традиционная), ч	Me (q1-q3)	79 (27,5–96)	93 (62,5–120)	89,5 (40–149)	98 (30–113)	88 (53–164)	0,433
Длительность неинвазивной респираторной терапии (Biphasic, CPAP), ч	Me (q1-q3)	168 (82–177)	194,5 (129–412)	214 (122–454)	211 (137–536)	169 (86–408)	0,136
Длительность лечения в ОРИТ, сут	Me (q1-q3)	12 (7–19)	21 (14–34)	21 (9–29)	19,5 (10–36)	12 (8–27)	0,089
Длительность госпитализации, сут	Me (q1-q3)	47 (35–54)	52,5 (42–70)	53 (40–64)	52 (35–67)	50 (37–62)	0,550
Постконцептуальный возраст (ПКВ) при выписке, нед.	Me (q1-q3)	37,5 (36,1–38,5)	37 (36–39)	37,5 (37–38,5)	38 (37–39)	38 (37,5–39)	0,231
Масса тела при выписке, г	Me (q1-q3)	2300 (2140–2472)	2389 (2028–2518)	2560 (2308–2817)	2412 (2102–2824)	2439 (1976–2694)	0,257

Таблица 3

Оценка эффективности разных схем терапии рЧЭПО

Показатель		1-я группа: 3 с.ж. 200 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 26	2-я группа: 3 с.ж. 400 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 21	3-я группа: 8 с.ж. 200 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 37	4-я группа: 8 с.ж. 400 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 18	Группа контроля n = 31	p
Возраст 1-й гемотрансфузии, с. ж.	Me (q1-q3)	15	13	17	23	20	0,117
Количество гемотрансфузий	Me (q1-q3)	1 (0–2)	1 (0–2)	1 (0–2)	1 (0–2)	1 (0–2)	0,272
Общий объем гемотрансфузий за период госпитализации на одного ребенка, мл/кг	Me (q1-q3)	25,3 (17,5–51,8)	20 (17,5–56,8)	23 (20,0–56,0)	20 (15,0–35,0)	19,5 (15,0–29,5)	0,537
Длительность терапии рЧЭПО, нед.	M ± SD	4,3 ± 1,7	5,0 ± 1,4	4,5 ± 2,0	5,2 ± 1,1	–	0,325
Гемоглобин при выписке, г/л	Me (q1-q3)	109 (101–111)	107 (97–116)	104 (100–114)	104 (96–116)	94,5 (88–99)	0,024*
Гемоглобин при выписке у детей ГВ ≤ 30 нед., г/л	Me (q1-q3)	109 (99–111)	107 (96,5–112,5)	104 (97–110)	104 (94,5–113)	94 (86–99)	0,019*

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 4

Сравнительный анализ частоты развития ПВЛ, РН, БЛД, ВЖК, НЭК у пациентов при разных схемах терапии рЧЭПО

Показатель		1-я группа: 3 с.ж. 200 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 26	2-я группа: 3 с.ж. 400 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 21	3-я группа: 8 с.ж. 200 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 37	4-я группа: 8 с.ж. 400 МЕ/кг 3 раза в нед. n = 18	Группа контроля n = 31	p
ПВЛ, абс. (%)		0	1 (4,8)	0	0	1 (3,2)	0,525
РН ≥ 3 ст./лазерная коагуляция, абс. (%)		1 (3,8)	0	0	0	0	0,412
БЛД средняя, абс. (%)		2 (7,6)	1 (4,8)	4 (10,8)	4 (22,2)	2 (6,4)	0,361
БЛД тяжелая, абс. (%)		0	0	1 (2,7)	1 (5,6)	0	0,159
Всего БЛД, абс. (%)		2 (7,6)	1 (4,8)	5 (13,5)	5 (27,8)	2 (6,4)	0,468
ВЖК 1 ст., абс. (%)		5 (19,2)	1 (4,8)	6 (16,2)	4 (22,2)	7 (22,5)	0,525
ВЖК 2 ст., абс. (%)		2 (7,6)	1 (4,8)	3 (8,1)	0	1 (3,2)	0,651
ВЖК 3 ст., абс. (%)		0	1 (4,8)	1 (2,7)	1 (5,6)	0	0,591
НЭК 1–2 ст., абс. (%)		2 (7,7)	1 (4,8)	3 (8,1)	3 (16,6)	6 (19,3)	0,399
НЭК ≥ 3 ст., абс. (%)		1 (3,8)	0	0	0	0	0,402

респираторной терапии, длительности госпитализации, лечения в условиях ОРИТ и ПКВ при выписке (данные не представлены в таблице 3).

Полученные данные демонстрируют, что раннее (с 3 с.ж.) назначение рчЭПО может быть эффективным у детей ГВ ≤ 30 нед. (более высокий уровень гемоглобина при выписке из стационара). Ввиду отсутствия статистически значимой разницы в дозах 200 и 400 МЕ/кг, 3 раза в нед., альтернативной дозой является 200 МЕ/кг, 3 раза в нед.

Полученные результаты могут быть обусловлены малыми выборками, но не исключают гипотезы о неэффективности и целесообразности проведения терапии рчЭПО в качестве профилактики и лечения анемии недоношенных у новорожденных ГВ ≥ 31 нед.

При проведении сравнительного анализа таких исходов и осложнений, как частота РН 3-й степени и более, ПВЛ, БЛД средней и тяжелой степеней тяжести, ВЖК различной степени тяжести, НЭК, статистически значимых отличий в исследуемых группах, а также в группах детей ≤ 30 нед. гестации не выявлено (таблица 4).

В проведенном исследовании не выявлено статистически значимого повышения частоты развития гемангиом. Из 133 детей, включенных в исследование, гемангиомы были обнаружены у 7 (5,3%) новорожденных, что сопоставимо и даже меньше частоты встречаемости гемангиом среди недоношенных новорожденных ГВ 27–30 нед. (12%) и ГВ 23–26 нед. (15%) [7].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

За последние 20 лет было опубликовано более 60 работ, посвященных изучению применения рчЭПО у недоношенных детей [8–20]. Конечные точки данных исследований включали потребность в проведении гемотрансфузии, число и объем трансфузий, повышение уровня ретикулоцитов и гематокрита.

На эффективность профилактики и лечения рчЭПО влияют как сроки и клинические обстоятельства назначения препарата, так и его доза. Рассматривалось раннее назначение препаратов рчЭПО – до 8 с.ж. и позднее назначение – после 8 с.ж. Первоначальные данные описывали эффективность раннего назначения препаратов рчЭПО [16]. Однако из-за различных показаний и протоколов проведения трансфузий сравнивать исследования по общему количеству и объему гемотрансфузий нельзя.

Во многих публикациях представлены данные о дозозависимом эффекте терапии рчЭПО. При лечении рчЭПО увеличивается количество ретикулоцитов, гематокрита и потребления железа, которое проявляется снижением уровня ферритина [14].

Продолжается дискуссия о положительном влиянии применения рчЭПО при ранней анемии недоношенных. В ряде отечественных исследований, посвященных эффективности применения рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО), получены данные о положительном влиянии препарата при лечении и профилактике ранней анемии недоношенных [21–24].

По данным *M. Crowley* и соавт., ни раннее (2–14 с.ж.), ни более позднее (с 2–3 нед. жизни) назначение рчЭПО, ни сочетанная терапия с препаратами железа, фолиевой кислотой, витамином В12 не снижают частоту и общий объем гемотрансфузий, проводимых недоношенным новорожденным [25].

В 2012 году, по данным метаанализа 27 клинических исследований, посвященного раннему назначению рчЭПО при анемии недоношенных, сделаны следующие выводы: раннее использование рчЭПО снижает количество и объем гемотрансфузий, однако вызывает достоверное повышение риска развития РН ≥ 3 -й степени [15]. По данным нашего исследования, частота РН достоверно не повышалась при различных схемах терапии рчЭПО.

В 2014 году опубликован крупный метаанализ *Cochrane*, посвященный оценке эффективности позднего назначения рчЭПО при ранней анемии недоношенных. Авторы пришли к выводу, что позднее назначение рчЭПО приводит к сокращению количества переливаний недоношенным детям, но общий объем трансфузий при этом не меняется [17]. Авторы не рекомендуют дальнейшие исследования по позднему применению рчЭПО при анемии недоношенных.

По данным *Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. British Journal of Haematology* (2016), рутинное применение рчЭПО не рекомендуется у недоношенных новорожденных с целью снижения частоты гемотрансфузии (1В) [18]. Однако возможно применение ЭПО у недоношенных детей, рожденных в семьях свидетелей Иеговы.

По мнению *J.S. Lindern* и соавт., лечение рчЭПО может быть эффективным для снижения частоты поздних гемотрансфузий, но никак не влияет на частоту проведенных гемотрансфузий в течение первой недели жизни. Принимая во внимание, что поздние гемотрансфузии могут быть ассоциированы с развитием НЭК, снижение их частоты клинически значимо [19].

В исследовании *O. Becquet* и соавт. [20], в которое было включено 48 недоношенных новорожденных, показано, что частота поздних гемотрансфузий (после 15 с.ж.) в группах детей, получавших ($n = 21$) и не получавших ($n = 27$) ЭПО, достоверно не отличалась. Единственным достоверным фактором, уменьшающим частоту проведения гемотрансфузий после 15 с.ж., было снижение флеботомических потерь.

По данным исследования, проведенного в ОРИТ им. профессора А.Г. Антонова Института неонатологии и педиатрии НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России, выявлено статистически значимое снижение в 2,8 раза потребности в проведении гемотрансфузионной терапии в группе детей, которым проводили «сцеживание» пуповины и терапию рчЭПО, по сравнению с группой детей, которым эти мероприятия не проводили. Статистически достоверная эффективность этих мероприятий получена в группе недоношенных новорожденных с ЭНМТ, что демонстрирует эффективность комбинации профилактических мер именно в этой группе новорожденных. Достоверной эффективности терапии рчЭПО и комбинации профилактических мер у детей с ОНМТ не выявлено. Отсутствие аналогичных результатов в группе детей с ОНМТ может быть обусловлено меньшим количеством детей в данной группе, но не исключает гипотезы о неэффективности и целесообразности проведения терапии рчЭПО в качестве профилактики анемии недоношенных у новорожденных с ОНМТ [26].

В 2017 году опубликован апгрейд метаанализов *Cochrane*, посвященный оценке эффективности раннего назначения ЭПО при анемии недоношенных. Авторы делают выводы, что терапия рчЭПО не рекомендуется рутинно в качестве профилактики и лечения ранней анемии недоношенных, однако достоверно снижает частоту ВЖК, ПВЛ и НЭК. Назначение эритропоэтина до 8 с.ж. достоверно не увеличивает риск развития РН [27]. Спорным остается вопрос о возможном применении дарбэпоэтина, однако в России в инструкции к данному препарату нет показаний к использованию у недоношенных детей. В нашем исследовании при анализе таких исходов, как ВЖК, ПВЛ, НЭК, РН и БЛД, статистически значимых отличий во всех группах не получено, что может быть связано с малыми выборками.

Согласно гипотезе *S. Fuchs*, причиной «нерегулирования» эритропоэза на введение эритропоэтина является подавление его синтеза во время беременности из-за повышенного уровня цитокинеза [28]. При хронической инфекции повышение уровня интерлейкина или гамма-интерферона подавляет эритропоэз, с чем и связана неудовлетворительная реакция на лечение рчЭПО недоношенных детей с проявлениями синдрома внутриутробного инфицирования и сепсиса [29]. В нашем исследовании у подавляющего большинства детей во всех группах было отмечено течение врожденной инфекции.

Продолжаются исследования по выбору оптимальной схемы терапии рчЭПО. Так, в декабре 2019 года планируется завершение набора пациентов в крупное исследование *Optimized Erythropoietin Treatment* на базе Университета *Iowa*. В это

исследование будут включены недоношенные дети, рожденные на сроке менее 37 нед. гестации с массой тела от 1000 до 1500 г, получающие ЭПО альфа по различным схемам. Планируется провести оценку общей частоты гемотрансфузий, выживаемости и отдаленных исходов [30]. Эффективность терапии эритропоэтином, время ее старта и различные схемы терапии остаются спорными вопросами и требуют дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

Раннее и позднее назначение рчЭПО в дозах 200 либо 400 МЕ/кг, 3 раза в нед., не влияет на возраст, частоту и объем проводимых гемотрансфузий, длительность респираторной терапии, продолжительность госпитализации в ОРИТ и суммарную длительность пребывания в стационаре недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении. Раннее назначение терапии рчЭПО показало эффективность и оказывает влияние на уровень гемоглобина в периферической крови у недоношенных детей ГВ ≤ 30 нед. при выписке из стационара. При выборе схемы профилактики и терапии анемии недоношенных предпочтительно назначение препарата рчЭПО в дозе 200 МЕ/кг, 3 раза в нед., подкожно, начиная с 3-го дня жизни. Не рекомендуется рутинное применение терапии рчЭПО у недоношенных новорожденных ГВ ≥ 31 нед. Раннее и позднее назначение рчЭПО в дозах 200 либо 400 МЕ/кг, 3 раза в нед., у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ не влияет на частоту таких осложнений, как РН, ВЖК, ПВЛ, НЭК, БЛД.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Sharafutdinova D.R. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9626-5481>

Balashova E.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3741-0770>

Ionov O.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4153-133X>

Kirtbaya A.R. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7628-8157>

Degtyarev D.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8975-2425>

Pavlovich S.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1313-7079>

Литература

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковской Е.В. (ред.). Детская гематология. Клинические рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 182–92.
2. Олс Р., Едер М. Гематология, иммунология и инфекционные болезни (Пер. с англ.). Под ред. А. Г. Румянцева. – М.: Логосфера; 2013: 408.
3. Carroll P.D. Umbilical cord blood – an untapped resource: strategies to decrease early red blood cell transfusions and improve neonatal outcomes. *ClinPerinatol* 2015; 42 (3): 541–56.
4. Valieva O.A., Strandjord T.P., Mayock D.E., Juul S.E. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr* 2009; 155 (3): 331–7.
5. Canadian Paediatric Society. Red blood cell transfusions in newborn infants: Revised guidelines 2015.
6. Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163 (7): 1723–9.
7. Doege C., Pritsch M., Fruhwald V.C., Bauer J. An association between infantile haemangiomas and erythropoietin treatment in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012; 97: 45–9.
8. Bechensteen A.G., Halvorsen S., Haga P., Cotes P.M., Liestol K. Erythropoietin, protein and iron supplementation and the prevention of anaemia of prematurity; effects on serum immunoreactive Epo, growth and protein and iron metabolism. *Acta Paediatr* 1996; 60: 930–5.
9. Carnielli V.P., Montini G., Da Riò R., Dallamico R., Cantarutti F. Effects of high doses of human recombinant erythropoietin on the need for blood transfusions in preterm infants. *J Pediatr* 1992; 121: 98–102.
10. Ohls R.K., Christensen R.D. Recombinant erythropoietin compared with erythrocyte transfusion in the treatment of anemia of prematurity. *J Pediatr* 1991; 119: 781–8.
11. Emmerson A. Double blind trial of recombinant human erythropoietin in preterm infants – comment. *Arch Dis Child* 1993; 69: 542–6.
12. Obladen M., Maier R., Grauel L., Kattner E., Natzschka J., Messer J., et al. Recombinant human erythropoietin for prevention anaemia of prematurity: a randomized multicenter trial. *Pediatr Res* 1990; 28: 287A (Abstr).
13. Shannon K.M., Mentzer W.C., Abels R.I. Recombinant human erythropoietin in anaemia of prematurity: preliminary results of a double blind placebo controlled pilot stud. *J Pediatr* 1991; 118: 949–55.
14. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н., Павлович С.В. Эффективность применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. *Неонатология* 2018; 6 (3): 41–53.
15. Ohlsson A., Aher S.M. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12 (9).
16. Aher S.M., Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10.
17. Aher S.M., Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 23 (4).
18. New H.V., Berryman J., Bolton-Maggs H.B., Cantwell C., Chalmers A., Davies T., et al. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children. *British Journal of Haematology* 2016; 175: 784–828.
19. Von Lindern J.S., Lopriore E. Management and prevention of neonatal anemia: current evidence and guidelines. *Expert Rev Hematol* 2014; 2: 195–202.
20. Becquet O., Guyot D., Kuo P., Pawlotsky F., Besnard M., Papouin M., et al. Respective effects of phlebotomy losses and erythropoietin treatment on the need for blood transfusion in very premature infants. *BMC Pediatr* 2013; 13: 176–80.
21. Борисова И.П., Дмитриев А.В., Морщакова Е.Ф. Ранняя анемия недоношенных: профилактика и лечение. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2004; 3 (1): 27–31.
22. Новиков А.В., Морщакова Е.Ф., Дмитриев А.В. Эритропоэтин в комплексном лечении и профилактике анемии у детей при критических состояниях неонатального периода. Вопросы практической педиатрии 2006; 1 (4): 43–7.
23. Пилипенко Ю.Н., Дмитриев А.В., Морщакова Е.Ф. Сравнительная эффективность применения различных доз рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике и лечении ранней анемии недоношенных. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова 2008; 4: 97–103.
24. Демихов В.Г., Дмитриев А.В., Шокер О.А., Демихова Е.В. Ранняя анемия недоношенных: оптимизация стратегии терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015; 1: 81–7.
25. Crowley M., Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22 (2): 151–7.
26. Шарафутдинова Д.Р., Балашова Е.Н., Павлович С.В., Ионов О.В., Киртбая А.Р., Ленюшкина А.А. и др. Эффективность профилактики и лечения ранней анемии недоношенных у новорожденных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2017; 16 (4): 13–20.
27. Ohlsson A., Aher S.M. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 16: 11.
28. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинической практике. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001.
29. Spencer M.K., Khong T.Y., Matthews B.L. Haematopoietic indicators of fetal metabolic acidosis. *Obstet Gynaecol* 2000; 40: 286–9.
30. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02075970>

Брентуксимаб ведотин в лечении рецидивирующей и рефрактерной лимфомы Ходжкина у детей и подростков

А.В. Козлов, И.В. Казанцев, Т.В. Юхта, П.С. Толкунова, А.Г. Геворгян, К.В. Лепик, Е.С. Борзенкова, Ю.Р. Залялов, А.В. Ботина, В.В. Байков, Е.В. Морозова, Н.Б. Михайлова, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

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

После проведения трех и более линий терапии у детей и подростков с рецидивирующим и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина прогноз становится неблагоприятным. В связи с этим требуется поиск новых, основанных на иных принципах, методов лечения данной группы пациентов. В онкологии активно и успешно развивается иммунотерапия. У взрослых с лимфомой Ходжкина хорошо зарекомендовал себя таргетный препарат брентуксимаб ведотин. Опыт использования его у детей ограничен небольшими пилотными исследованиями, результаты которых отражают частоту ответа на проводимую терапию и не затрагивают принципиальные вопросы выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. В представленной работе продемонстрирован опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова по ведению значительно предлеченных детей и подростков (медиана линий терапии – 4) с рецидивирующим и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина. Исследование поддержано Независимым этическим комитетом НИИ ДГОИ им. Р.М. Горбачевой. Всего брентуксимабом ведотином пролечены 34 пациента. Общий ответ достигнут в 71% случаев (полный ответ – в 29%; частичный – в 42% случаев); долгосрочные выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 24 и 54% соответственно.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, рецидивирующая, рефрактерная, брентуксимаб ведотин, подростки, дети

Козлов А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 83–91.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-83-91

Brentuximab vedotin in the treatment of children and adolescents with refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma

A.V. Kozlov, I.V. Kazantzev, T.V. Iukhta, P.S. Tolkunova, A.G. Gevorgian, K.V. Lepik, E.S. Borzenkova, Yu.R. Zaljalov, A.V. Botina, V.V. Baikov, E.V. Morozova, N.B. Mikhailova, L.S. Zubarovskaya, B.V. Afanasyev

Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg

Children and adolescents with refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma (R-R HL) have unfavorable prognosis if ≥ 3 lines of therapies have to be used. New strategies based on innovative approaches are crucial for this group of patients. Nowadays immunotherapy for oncological diseases is the most promising and actively developing area. Brentuximab vedotin (BV) is efficient in adults with HL. Data in children are limited to pilot studies that are focused on response to treatment without analysis of survival. The present study demonstrates experience of Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation (First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg) in the management of heavily pretreated (median number of prior lines – 4) children and adolescents with R-R HL. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children's Oncology, Hematology and Transplantation. Brentuximab vedotin was administered to 34 patients. Overall response was achieved in 71% (complete response – 29%, partial response – 42%). Long-term progression free and overall survival were 24 and 54%, respectively.

Key words: Hodgkin's lymphoma, refractory, relapsed, Brentuximab vedotin, adolescents, children

Kozlov A.V., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 83–91.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-83-91

В детской онкологии до 90% пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ) могут быть полностью излечены, однако при неэффективности первоначальной терапии шансы на выздоровление значительно снижаются. У детей с ЛХ долгосроч-

ная общая выживаемость (ОВ) после второй линии терапии составляет 51–74%, а при необходимости дальнейшей терапии (третья и последующие линии) или в случае рецидива после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Контактная информация:

Козлов Андрей Вадимович, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8
E-mail: kozlovandrew@list.ru

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Andrey V. Kozlov, senior researcher, Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg.
Address: Russia 197022, Saint-Petersburg, Tolstoy st., 6/8
E-mail: kozlovandrew@list.ru

(ауто-ТГСК) прогноз становится неблагоприятным [1–5]. Это обуславливает необходимость поиска более совершенных подходов к ведению данной группы пациентов.

Внедрение новых препаратов в педиатрии исторически идет медленнее, чем для пациентов более старшего возраста, при этом простой перенос успешного опыта терапии из взрослой практики в педиатрию не всегда возможен в связи с возрастными биологическими отличиями. Например, ибрутиниб, ингибитор тирозинкиназы Брутона, применяемый у взрослых для лечения резистентной диффузной В-крупноклеточной лимфомы, в большинстве случаев не эффективен у детей, так как наиболее часто встречающийся молекулярно-биологический вариант данного заболевания у детей не чувствителен к этому препарату [6]. В то же время бесспорно, что ЛХ у пациентов любого возраста обладает общими характеристиками. В первую очередь это касается и экспрессии CD30 на клетках ЛХ, что в совокупности с относительно невысокой токсичностью, выявленной у взрослых, дает теоретическое обоснование для использования таргетной терапии, направленной на CD30, у пациентов детского возраста.

Протеин клеточной мембраны CD30 относится к семейству рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО). Известно, что CD30, как и другие цитокины семейства ФНО, участвует в регуляции апоптоза клеток. При этом заболевания, связанные с патологией CD30, не описаны, что особенно важно с точки зрения использования этого белка в качестве мишени таргетной терапии, так как активация или блокировка данной структуры не приводит к значимым клиническим проявлениям и делает CD30 почти идеальной мишенью [7].

Брентуксимаб ведотин (БВ) – это анти-CD30 моноклональное антитело, к которому присоединен цитостатик монометил ауристатин Е (ММАЕ). Антитело прицельно доставляет ММАЕ к CD30 на мембране опухолевой клетки. Происходит попадание препарата внутрь мишени, ингибирование тубулина микротрубочек приводит к апоптозу. Помимо прямого уничтожения клеток лимфомы, БВ оказывает дополнительные эффекты за счет диффузии ММАЕ в микроокружение («эффект свидетеля»), а также использования резервов собственной иммунной системы (ингибирование Т-регуляторных клеток и активация антитело-опосредованного фагоцитоза) [8]. Описанные механизмы действия этого препарата обуславливают высокую его эффективность и относительно низкую токсичность. Одновременно БВ обладает свойствами как иммунотерапии (способ доставки), так и химиотерапии (ММАЕ). Эта «двойственность» обуславливает точность и мощь цитостатического воздействия, не достижимые ранее при ЛХ.

В 2011 году БВ был одобрен для лечения ЛХ в США, а в 2016 году зарегистрирован в России. В США признанными показаниями для назначения БВ взрослым являются впервые выявленная ЛХ III/IV стадии (в комбинации с химиотерапией), консолидация ремиссии в случае высокого риска прогрессирования после ауто-ТГСК, прогрессирование после ауто-ТГСК или двух линий химиотерапии при невозможности проведения ауто-ТГСК.

Накоплен большой опыт использования БВ у взрослых, однако его эффективность у детей не определена. В таблице 1 приведены основные публикации по эффективности БВ у детей с рецидивирующим и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина (Р-Р ЛХ) как в монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками. На данный момент сложно делать выводы о месте БВ в педиатрической практике в связи с небольшим опытом его применения у детей.

Таблица 1

Эффективность брентуксимаба ведотина у детей с рецидивирующим и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина

Авторы	Монотерапия/комбинация	Число пациентов	Общий ответ %	Подготовка к ТГСК %
Мякова Н.В., 2016	Монотерапия и/или комбинация с бендамустином	17	88	88
Locatelli F., 2018	Монотерапия	19	47	42
Cole P.D., 2018	Комбинация с гемцитабином	45	74	71
Gulati N., 2017	Комбинация с бендамустином	5	100	100

В Российской Федерации в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России БВ использовали у детей и подростков с Р-Р ЛХ (n = 17) в монотерапии или комбинации с бендамустином, что сопровождалось достижением общего ответа (ОО) в 88% случаев [9]. В многоцентровом международном исследовании (n = 19) монотерапия БВ позволила достигнуть ОО у 47% детей [10]. Комбинация БВ и гемцитабина при Р-Р ЛХ (n = 45) у детей сопровождается полным ответом (ПО) у 57% пациентов и ОО – у 77% [11]. При одновременном назначении БВ и бендамустина (n = 5) ПО удалось добиться у всех пациентов [12]. Таким образом, несмотря на ограниченность данных, можно сделать предположение о более высокой эффективности терапии у детей при комбинации БВ с цитостатиками. Недостаток всех представленных работ – фокусирование на частоте ответа и отсутствие данных о долгосрочной выживаемости без прогрессирования (ВБП), что не позволяет составить представление о возможном излечении пациентов детского возраста после терапии БВ.

Как видно из таблицы 2, монотерапия БВ при использовании в качестве третьей и более линии терапии приводит к ОО примерно у 70% пациентов, однако достичь длительной ВБП, а значит, излечения, удается лишь у незначительной их части (приблизительно у 20%) [13–15]. В связи с этим монотерапию БВ в большинстве случаев следует рассматривать в качестве подготовительного этапа перед ауто- или аллогенной ТГСК (алло-ТГСК). В то же время у небольшой части пациентов с Р-Р ЛХ (около 10%) после монотерапии БВ удается получить длительную ремиссию и, возможно, излечение [13]. При комбинации БВ с химиотерапией общего ответа достигают 80–100% пациентов [16, 17]. Назначение БВ и бендамустина в качестве второй линии терапии с последующей ауто-ТГСК позволяет добиться 2-летней ВБП в 62,6% случаев [18]. Очень перспективна также комбинация БВ с ниволумабом (ОО = 82%) [19]; в этом случае комбинация двух иммунных препаратов позволила отказаться от химиотерапии во 2-й линии. Любопытно, что в приведенном исследовании ниволумаб использовали как компонент для достижения ремиссии перед ауто-ТГСК, несмотря на то что его чаще применяют у химиорезистентных пациентов перед алло-ТГСК. В крупном рандомизированном многоцентровом исследовании (n = 329) было показано, что назначение БВ в качестве консолидации ремиссии после ауто-ТГСК увеличивает 2-летнюю ВБП [20].

По данным EBMT (n = 428), использование БВ перед алло-ТГСК не влияет на прогноз пациентов (3-летняя ВБП в группе БВ (-) и БВ (+) составила 41 и 34% соответственно). Однако применение БВ увеличивает число трансплантируемых за счет достижения ремиссии в группе предлеченных пациентов, тем самым повышая шансы на излечение в этой неблаго-

приятной когорте [21]. В России наибольший опыт использования адцетриса для подготовки к алло-ТГСК накоплен в НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой [22].

В настоящий момент нет данных об эффективности и целесообразности включения БВ в режим кондиционирования ауто-ТГСК или алло-ТГСК. Было показано, что использование БВ безопасно после алло-ТГСК при прогрессировании ЛХ, даже если он применялся до алло-ТГСК, и позволяет вновь добиться ответа у большей части пациентов, однако это не приводит к увеличению ОВ [23]. Комбинация БВ с донорскими лимфоцитами после алло-ТГСК также представляет интерес, в первую очередь, с точки зрения достижения более высокой ВБП, но этот вопрос требует более детального дальнейшего исследования [24]. Опубликованы успешные клинические наблюдения, описывающие возможность комбинации БВ с лучевой терапией [25].

По данным A. Younes и соавт., наиболее частые побочные эффекты БВ – периферическая сенсорная нейропатия (42%), тошнота (35%), слабость (34%), нейтропения (19%), диарея (18%), лихорадка (14%), рвота (13%), артралгия (12%), зуд (12%), миалгия (11%), периферическая моторная нейропатия (11%) и алопеция (10%), при этом примерно у половины пациентов отмечается 3-я или 4-я степень тяжести побочных эффектов. У 20% пациентов пришлось отказаться от дальнейшего введения БВ из-за осложнений, но у большинства (80–90%) происходит регресс симптомов периферической нейропатии. Медиана исчезновения симптомов полинейропатии составляет 17 нед. [26, 13].

Появление новых, эффективных методов терапии Р-Р ЛХ, с одной стороны, ставит под сомнение целесообразность ТГСК у части пациентов, а с дру-

Таблица 2

Эффективность брентуксимаба ведотина у взрослых с рецидивирующим и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина

Авторы	Монотерапия или комбинация	Линий терапии в анамнезе (медиана)	Количество пациентов	Общий ответ (полный ответ + частичный ответ) %	Подготовка к ТГСК %	ВБП %
Younes A., 2012	Монотерапия	3,5	102	77% (34 + 41)		22
Zinzani P., 2013	Монотерапия	4	65	70,7 (21,5 + 49,2)		24,2
Gibb A., 2013	Монотерапия	≥ 3	18	72 (17 + 55)	27	20
Cassaday R.D., 2016	Комбинация с ICE	Не указана	16	94 (69 + 25)	75	
Michallet A.S., 2015	Комбинация с GVD	2	11	100 (73 + 27)	100	
LaCasce A.S., 2018	Комбинация с бендамустином	1	55	92,5 (73,6 + 19,9)	73	62,6
Herrera A.F., 2018	Комбинация с ниволумабом	1	62	82 (61 + 21)	82	89

Примечание: ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид; GVD – гемцитабин, винорелбин, доксорубин; ВБП – выживаемость без прогрессирования.

гой – позволяет добиться ремиссии у большинства и подойти в лучшем статусе к ТГСК, что потенциально может увеличить долгосрочные ОВ и ВБП. Более раннее применение БВ при Р-Р ЛХ теоретически может улучшить прогноз пациентов, так как результаты ТГСК напрямую зависят от предлеченности [27].

Цель работы: оценка частоты ответа, ОВ, ВБП и осложнений после терапии на основе БВ у детей и подростков с Р-Р ЛХ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Начиная с 2012 года в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой у 34 детей и подростков с Р-Р ЛХ проведена терапия на основе БВ. Исследование поддержано Независимым этическим комитетом НИИ ДОГ и Т им. Р.М. Горбачевой. Характеристика пациентов представлена в таблице 3. Медиана наблюдения за пациентами составила 677,5 дня (от 19 до 1368 дней); Медиана возраста – 16 лет (от 4 до 19 лет). Чаще других гистологических подтипов встречался нодулярный склероз – у 26 (76%) пациентов; реже – смешанно-клеточный – у 6 (18%); лимфоидное преобладание – у 1 (3%); нодулярная ЛХ с лимфоидным преобладанием – у 1 (3%). Мальчиков было почти в 2 раза больше – 24 (71%), чем девочек – 10 (29%). В дебюте ранние стадии (I и II) диагностированы по классификации *Ann Arbor* у 11 (32%) человек; продвинутые (III и IV) – у 23 (67%). На момент назначения БВ продвинутые стадии были отмечены у 22 (65%) пациентов.

В начале заболевания В-симптомы зафиксированы у 25 (74%) пациентов, а перед назначением БВ – у 6 (18%). Большая опухолевая масса (> 7 см) в момент постановки диагноза зарегистрирована у 19 (56%) человек, экстранодальные поражения – у 21 (62%), комбинированное поражение нескольких органов – у 13 (38%). Рефрактерное течение ЛХ отмечено у 20 (59%) пациентов; рецидивирующее – у 14 (41%); при этом у 12 (86%) человек были диагностированы множественные рецидивы (≥ 2), а у 2 (14%) – резистентные. Медиана предшествующих линий терапии – 4 (1–6).

В анамнезе у 22 (65%) пациентов была лучевая терапия; у трети пациентов ($n = 11$) – ауто-ТГСК. На момент назначения БВ в прогрессии заболевания находились 22 (65%) человека; в стабилизации – 2 (6%); частичный ответ (ЧО) был отмечен у 8 (23%), полный ответ – у 2 (6%). У пациентов с полным ответом БВ назначали для консолидации ремиссии. Амбулаторно БВ использовали в монотерапии у 20 (59%) пациентов из расчета 1,8 мг/кг, 1 раз в 3 нед.; в комбинации с другими препаратами (в той же дозе и с той же кратностью) – у 14 (41%) чело-

век, при этом в половине случаев лечение проведено амбулаторно.

Применяли сочетания БВ со следующими медикаментами по схемам: бендамустин – в дозе 120 мг/м², в 1-й и 2-й дни цикла, 1 раз в 3 нед., – у 10 (72%) пациентов; ДНАР – в стандартных дозах, 1 раз в 4 нед., – у 2 (14%) пациентов; ниволумаб – в дозе 3 мг/кг, 1 раз в 2 нед., – у 1 (7%) пациента; ниволумаб (1 мг/кг) и бендамустин (180 мг/м²), 1 раз в 3 нед., – у 1 (7%) пациента. Медиана введений БВ – 4 (2–12).

Ответ на лечение оценивали по критериям Лугано [28]: полный ответ – исчезновение клинических симптомов, уменьшение размеров очагов поражения $\leq 1,5$ см, по данным КТ, и/или при достижении метаболической ремиссии, по данным ПЭТ КТ (≤ 3 по *Deauville*); частичный ответ – исчезновение клинических симптомов, уменьшение очагов $\geq 50\%$ от первоначального размера и сохранение метаболической активности; стабилизация – уменьшение очагов более чем на 50% от первоначального размера и сохранение метаболической активности; прогрессирование – увеличение или появление новых очагов.

В случае достижения ответа после терапии на основе БВ пациентам проводили консолидацию с помощью ТГСК ($n = 17$) и/или лучевой терапии ($n = 5$). Комбинацию ауто-ТГСК и лучевой терапии использовали у 3 пациентов; консолидацию только лучевой терапией – у двоих. Ауто-ТГСК была выполнена у 10 человек; алло-ТГСК – у 7 (от неродственного донора – у 4; от совместимого родственного – у 2; от гаплоидентичного – у одного пациента). В качестве режима кондиционирования при ауто-ТГСК у всех пациентов использовали ВеЕАМ (бендамустин – 320 мг/м²; этопозид – 800 мг/м²; цитозар – 1600 мг/м²; мелфалан – 140 мг/м²). Режим кондиционирования при алло-ТГСК включал флударабин (150 мг/м²) и бендамустин (360 мг/м²); профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводили на основе посттрансплантационного циклофосфана и ингибиторов кальциневрина. У 3 пациентов с ответом на БВ консолидацию не проводили в связи с их отказом от дальнейшей терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ответ после лечения на основе БВ оценивали у 31 (91%) человека. Данные об эффективности БВ представлены в таблице 4. Не анализировали ответ у 2 пациентов в полной ремиссии перед БВ и у пациента, находящегося на ранних этапах лечения. У 22 (71%) пациентов был достигнут общий ответ: полный – у 9 (29%), частичный – у 13 (42%). После назначения БВ в монотерапии ОО отмечен у 12 (63%) пациентов; ПО – у 4 (21%); ЧО – у 8 (42%).

Таблица 3

Характеристика пациентов

№	Тип ЛХ	Возраст	Стадия	Терпия до БВ	Течение	БВ	Кол-во БВ	Ответ на БВ	Наблюдение	Статус
1	Ск	11	IA	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, BEACOPP, MINE, GDP	Рец.	Моно	6	ЧО	251	Жив, ремиссия
2	Нс	16	IIA	ABVD, BEACOPP, DHAP, ChVVP, GDP	Реф.	Моно	3	Стаб.	1082	Жив, прогрессия
3	Нс	15	IVA	ОЕРА/COPDAC, IEP/ABVD, DHAP	Реф.	Комб.	4	НО	338	Жив, прогрессия
4	Нс	9	IVB	ABVD/VBVP, BEACOPP	Реф.	Комб.	3	ПО	191	Жив, ремиссия
5	Нс	18	IVB	BEACOPP, ЛТ, VIGEP, аутоТКМ, GemOx	Рец.	Моно	9	ПО	1284	Жив, прогрессия
6	Нс	15	IIIB	BEACOPP, ЛТ, ICE, АутоТКМ, бендамустин	Рец.	Комб.	7	ПО	382	Жив, ремиссия
7	Нс	17	IIIB	OPPA/COPP, ЛТ, IEP, гемцитабин, DHAP	Рец.	Комб.	3	ПО	556	Жив, прогрессия
8	Нс	17	IVB	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, IGEV	Реф.	Комб.	2	Н/п	269	Жив, ремиссия
9	Нс	13	IIB	ОЕРА/COPDAC, IEP/ABVD	Рец.	Моно	3	ПО	558	Жив, ремиссия
10	Нс	16	IIIB	ОЕРА/COPDAC, ICE	Реф.	Моно	3	Стаб.	695	Умер, прогрессия
11	Нс	18	IVB	ABVD, BEACOPP, DHAP, аутоТКМ	Реф.	Моно	12	ПО	1041	Умер, прогрессия
12	Нс	15	IVB	BEACOPP, DHAP, гемцитабин, аутоТКМ	Реф.	Моно	3	НО	130	Умер, прогрессия
13	Ск	17	IIB	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, IEP/ABVD, аутоТКМ	Рец.	Моно	5	ЧО	244	Жив, ремиссия
14	Нс	15	IIIB	BEACOPP, бендамустин	Реф.	Комб.	5	ЧО	195	Умер, ремиссия
15	Нс	13	IIB	BEACOPP, DHAP, аутоТКМ, GemOx	Реф.	Моно	5	ЧО	884	Жив, ремиссия
16	Нс	17	IIIB	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, DHAP, IEP/ABVD, бендамустин	Рец.	Моно	3	ЧО	785	Жив, ремиссия
17	Нс	16	IIB	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, DHAP, IEP, ниволумаб	Рец.	Моно	2	Н/п	19	Жив, ремиссия
18	Нс	17	IIB	ОЕРА/COPDAC, IEP/ABVD, BEACOPP, аутоТКМ	Реф.	Моно	6	ЧО	885	Умер, прогрессия
19	Нс	16	IIIB	COPP, ABVD, DHAP	Реф.	Комб.	2	Стаб.	105	Умер, ремиссия
20	Нс	15	IIIB	BEACOPP	Реф.	Комб.	4	ЧО	660	Жив, ремиссия
21	нслп	11	IIIA	ОЕРА/COPDAC, IEP/ABVD	Реф.	Моно	2	НО	788	Жив, прогрессия
22	Нс	17	IVB	ОЕРА/COPDAC, ICE, ЛТ, IGEV	Реф.	Комб.	10	ЧО	730	Жив, прогрессия
23	Нс	4	IIA	ОЕРА/COPDAC, адцетрис монотерапия	Реф.	Комб.	4	ПО	320	Жив, ремиссия
24	Нс	18	IIA	ОЕРА/COPDAC, ABVD, DHAP, аутоТКМ	Реф.	Моно	2	НО	429	Жив, прогрессия
25	Нс	16	IIIB	ОЕРА/COPDAC, BEACOPP, DHAP, MINE, dexam-BEAM	Рец.	Комб.	2	ЧО	1068	Умер, прогрессия
26	Ск	19	IVB	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, IEP, DHAP, IGEV, dexam-BEAM, аутоТКМ	Рец.	Моно	5	ЧО	1324	Жив, ремиссия
27	Нс	14	IIB	ОЕРА, ABVD, VIGEP, IEP	Реф.	Моно	5	ЧО	751	Жив, прогрессия
28	Ск	18	IIIA	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, CEMP, MINE, бендамустин	Рец.	Моно	5	ЧО	760	Жив, прогрессия
29	Лп	16	IVB	BEACOPP, DHAP	Реф.	Моно	2	НО	765	Жив, прогрессия
30	Ск	9	IVB	BEACOPP, COPP/ABV, DHAP	Реф.	Моно	2	НО	970	Жив, прогрессия
31	Нс	19	IIIA	BEACOPP, DHAP, аутоТКМ, ЛТ, бендамустин	Рец.	Моно	6	ПО	1750	Жив, ремиссия
32	Ск	13	IIA	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, BEACOPP, ЛТ, MINE, бендамустин, ниволумаб	Рец.	Комб.	4	Н/п	537	Жив, ремиссия
33	Нс	16	IVB	ОЕРА/COPDAC	Реф.	Комб.	2	ЧО	328	Жив, ремиссия
34	Нс	18	IVB	ОЕРА/COPDAC, ЛТ, IEP/ABVD, DHAP, GemOx, бендамустин	Реф.	Комб.	7	ПО	1368	Жив, ремиссия

Примечание: СК – смешанно-клеточный вариант; нс – нодулярный склероз; нслп – нодулярная с лимфоидным преобладанием; лп – лимфоидное преобладание; ОЕРА/COPDAC – винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубин/циклофосфан, винкристин, преднизолон, дакарбазин; ЛТ – лучевая терапия; BEACOPP – блеомицин, этопозид, цитозар, циклофосфан, винкристин, преднизолон, прокарбазин; MINE – митоксантрон, ифосфамид, этопозид; GDP – гемцитабин, дексаметазон, цисплатин; ABVD – доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; DHAP – дексаметазон, цисплатин, цитозар; ChVVP – хлорбутин, винбластин, преднизолон, прокарбазин; IEP/ABVD – ифосфамид, этопозид, преднизолон/доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин; ABVD/VBVP – доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин/этопозид, блеомицин, преднизолон, винбластин; VIGEP – винорелбин, гемцитабин, прокарбазин, преднизолон; аутоТКМ – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; GemOx – гемцитабин, оксалиплатин; ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид; OPPA/COPP – винкристин, преднизолон, прокарбазин, доксорубин/циклофосфан, винкристин, преднизолон, прокарбазин; IEP – ифосфамид, этопозид, преднизолон; IGEV – ифосфамид, гемцитабин, винорелбин; dexam-BEAM – дексаметазон, кармустин, этопозид, цитозар, мелфалан; COPP – циклофосфан, винкристин, преднизолон, прокарбазин; CEMP – циклофосфан, этопозид, митоксантрон, преднизолон; COPP/ABV – циклофосфан, винкристин, преднизолон, прокарбазин/доксорубин, блеомицин, винбластин; БВ – брентуксимаб ведотин; Рец. – рецидивирующее течение; Реф. – рефрактерное течение; Моно – монотерапия; Комб. – комбинированная терапия; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; Стаб. – стабилизация; НО – нет ответа; Н/п – не применимо.

Таблица 4

Эффективность брентуксимаба ведотина

Показатель	Все пациенты n = 31	Монотерапия n = 19	Комбинация n = 14	p
Общий ответ, %	71	63	83	0,24
Полный ответ, %	29	21	41,5	
Частичный ответ, %	42	42	41,5	
Стабилизация, %	10	11	8,5	
Прогрессия, %	19	26	8,5	

При использовании БВ в комбинации с другими препаратами ОО был получен у 10 (83%); ПО – у 5 (41,5%); ЧО – у 5 (41,5%) человек. Статистически достоверной разницы в эффективности при разных способах применения (монотерапия или комбинация) не получено.

Четырехлетняя ОВ у всех пациентов, рассчитанная по методу Каплана–Майера, составила 54%, а ВБП – 24% (рисунки 1, 2). Живы 27 (79%) человек; в ремиссии – 14 (41%); медиана наблюдения – 677,5 дня. Медиана до прогрессирования составила 141,5 дня. Рецидивирующее течение ЛХ по сравнению с рефрактерным сопровождалось статистически

достоверно более высокой ВБП – 46 и 14% соответственно ($p = 0,028$). При использовании консолидации с помощью ауто-ТГСК ВБП составила 32%, после алло-ТГСК – 48% (рисунки 3, 4). При медиане наблюдения 558 дней живы 14 (82%) человек; в ремиссии остаются 10 (59%). После проведения лучевой терапии для консолидации БВ живы 5 (100%) пациентов; в ремиссии – 3 (60%); медиана наблюдения – 320 дней. Причины летального исхода: прогрессирование ЛХ ($n = 3$), пневмония ($n = 2$), хроническая РТПХ ($n = 2$).

На ОВ и ВБП не оказывали влияния следующие факторы: схема применения БВ (монотерапия или комбинация), стадия заболевания (ранняя или продвинутая), размер опухолевой массы (> 7 см), В-симптомы, наличие экстранодальных поражений, количество предшествующих линий терапии, ауто-ТГСК в анамнезе, возраст (дети или подростки), количество введений БВ, осложнения БВ ($p > 0,05$).

Осложнения БВ были отмечены у 6 (18%) пациентов: полинейропатия – у 2 (6%); опоясывающий герпес – у 2 (6%); анафилактический шок – у 1 (3%); отек Квинке и крапивница – у 1 (3%). Все побочные эффекты были купированы или претерпели полное обратное развитие, никто из пациентов не погиб

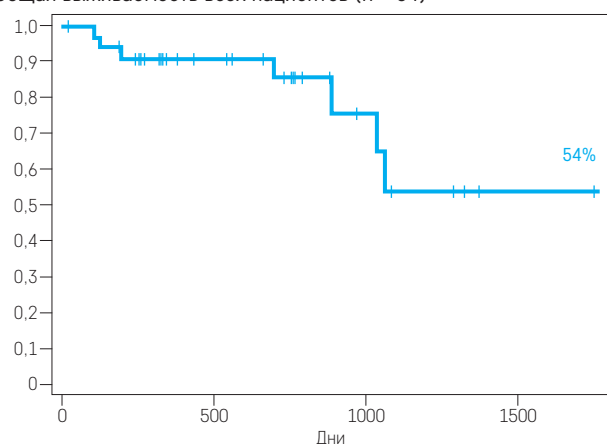
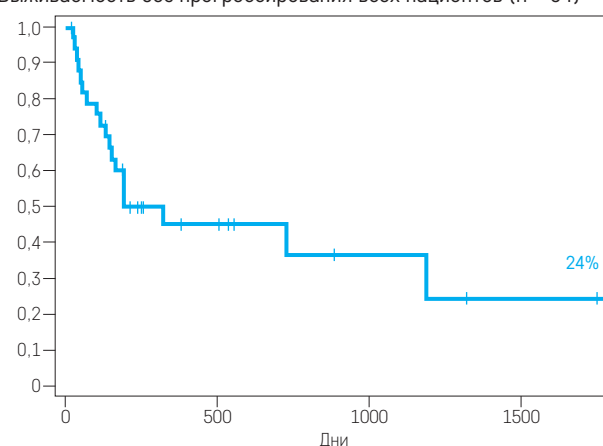
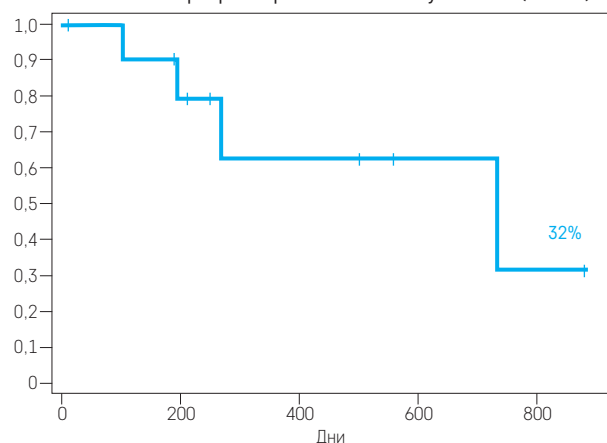
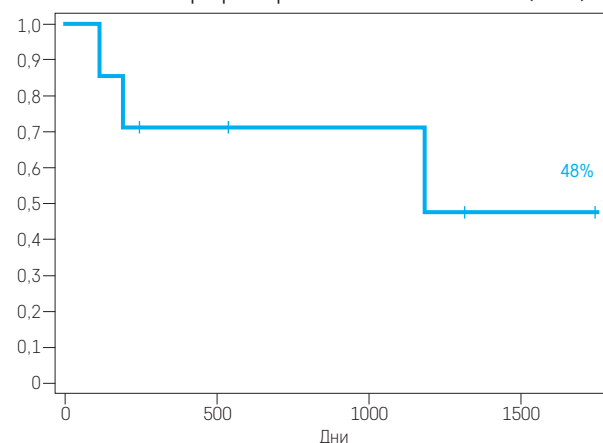
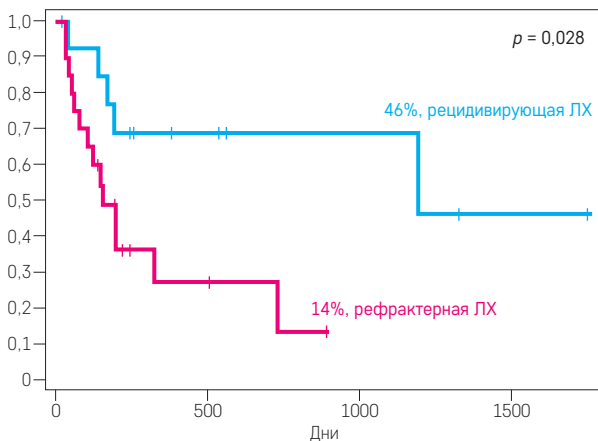
Рисунок 1Общая выживаемость всех пациентов ($n = 34$)**Рисунок 2**Выживаемость без прогрессирования всех пациентов ($n = 34$)**Рисунок 3**Выживаемость без прогрессирования после ауто-ТГСК ($n = 10$)**Рисунок 4**Выживаемость без прогрессирования после алло-ТГСК ($n = 7$)

Рисунок 5

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от течения лимфомы Ходжкина



из-за осложнений. У пациента с анафилактическим шоком адцетрис не был отменен, а последующие введения проводили с премедикацией, что позволило избежать повторения данного побочного эффекта (рисунки 1–6).

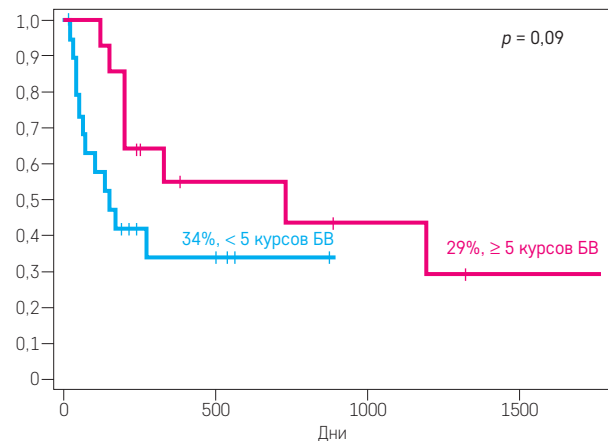
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Достигнутый после назначения БВ общий ответ (71%) соответствует продемонстрированным ранее результатам [9, 13]. Несмотря на отсутствие статистически достоверной разницы в частоте достижения ремиссии в группах моно- и комбинированной терапии (63 и 83% соответственно), все же отмечена тенденция к более высокой эффективности при сочетании БВ с другими препаратами. С учетом имеющихся на сегодняшний день опубликованных данных можно предположить, что комбинация БВ с цитостатиками и/или иммунотерапией позволяет добиваться лучших результатов, чем при монотерапии [11, 18, 19]. Субоптимальные долгосрочные ОВ и ВБП (51 и 24% соответственно) объясняются предлеченностью пациентов (медиана линий терапии – 4) и в целом воспроизводят уже опубликованные результаты на прогностически сопоставимых группах у взрослых [13–15]. Отметим, что достижение ремиссии у этих пациентов – уже терапевтический успех, позволяющий подготовиться к ТГСК. Известно, что если монотерапия БВ является завершающим этапом лечения, то приблизительно у 10% пациентов с Р-Р ЛХ удастся получить длительные ремиссии и, возможно, излечение [13].

В нашей работе у одной пациентки после комбинированного лечения (БВ и ниволумаб) и без последующей консолидации ТГСК сохраняется ремиссия в течение 1 года. Прогрессия после терапии БВ развивается с медианой 144,5 дня, что позволяет значительно увеличить продолжительность жизни и сохранить ее качество. Консолидация достигнутого после БВ

Рисунок 6

Выживаемость без прогрессирования в зависимости от количества курсов брентуксимаба ведотина



эффекта с помощью ауто- или алло-ТГСК позволяет добиться долгосрочной ВБП, равной 32 и 48% соответственно. Сегодня одно из самых частых показаний для использования БВ – это подготовка к ТГСК [16, 17]. В представленной работе мы также стремились закрепить достигнутый после БВ эффект с помощью ТГСК: у 5 пациентов консолидацию ремиссии проводили лучевой терапией. В литературе имеется небольшое число публикаций, посвященных лучевой терапии после БВ [25]. Тем не менее с учетом высокого риска прогрессии, несомненной эффективности лучевой терапии при ЛХ и локальности поражения у некоторых пациентов мы использовали данный подход. Еще одним важным моментом для выбора этого метода было его отсутствие в анамнезе пациента.

Несмотря на гипотетическую важность, не удалось проследить влияние на прогноз таких факторов, как стадия заболевания, размер опухолевой массы, В-симптомы, наличие экстранодальных поражений, количество предшествующих линий терапии, ауто-ТГСК в анамнезе, возраст, количество введений БВ, осложнения. Возможно, это связано с относительно небольшим количеством пациентов, а также «перекрытием» всех вышеперечисленных факторов резистентностью ЛХ. Невысокая медиана введений БВ ($n = 4$) объясняется тем, что в случае достижения ремиссии пациентов как можно быстрее переводили на консолидирующую терапию, либо лечение прекращали из-за отсутствия ответа. На прогноз пациентов не влияло количество введений адцетриса, что подтверждает целесообразность раннего проведения ТГСК в случае достижения ответа.

Осложнения, наблюдавшиеся у пациентов, встречались относительно редко (18% случаев) и соответствовали опубликованным ранее результатам [13, 26]. Наиболее частым побочным эффектом была полинейропатия, которая полностью разрешилась у всех пациентов. Остальные осложнения носили инфекционный или аллергический характер. Самым

серьезным побочным эффектом был анафилактический шок у одного пациента, который успешно купировали назначением глюкокортикостероидов. Развитие данного побочного эффекта не послужило основанием для отмены препарата, дальнейшие введения проводили с премедикацией. Большая часть пациентов получала терапию на основе БВ амбулаторно, что подтверждает низкий профиль токсичности этого препарата у детей и подростков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия на основе БВ эффективна у детей и подростков с рецидивирующим и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина и позволяет добиться ремиссии более чем у 70% пациентов. Долгосрочная ВБП остается субоптимальной (24%), однако с учетом предпочтительности результаты можно считать удовлетворительными. В случае достижения ответа на БВ необходимо проведение консолидации с использованием ТГСК. Схемы лечения, основанные на БВ, обладают низкой токсичностью, позволяющей проводить терапию амбулаторно у значительной части пациентов.

Благодарность

Авторы выражают признательность благотворительным фондам «Подари жизнь» и «Новая жизнь» за помощь в приобретении брентуксимаба ведотина.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kozlov A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4072-601X>
Kazantzev I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3818-6213>
lukhta T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5979-9182>
Tolkunova P.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2296-0358>
Gevorgian A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2905-8209>
Lepik K.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4056-050X>
Borzenkova E.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1454-8045>
Zaljalov Yu.R. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3881-4486>
Botina A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5991-0066>
Baikov V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9191-5091>
Morozova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9605-485X>
Mikhailova N.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2913-047X>
Zubarovskaya L.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2594-7703>
Afanasyev B.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1235-4530>

Литература

- Harris R.E., Termuhlen A.M., Smith L.M., Lynch J., Henry M.M., Perkins S.L., et al. Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Children with Refractory or Relapsed Lymphoma: Results of Children's Oncology Group Study A5962. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011 Feb; 17 (2): 249–58.
- Schellong G., Dorff W., Claviez A., Körholz D., Mann G., Scheel-Walter H.G., et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6181–9.
- Giulino-Roth L., O'Donohue T., Chen Z., Trippett T.M., Klein E., Kernan N.A., et al. Outcome of children and adolescents with relapsed Hodgkin lymphoma treated with high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Leuk Lymphoma* 2017 Nov; 29: 1–10.
- Satwani P., Ahn K.W., Carreras J., Abdel-Azim H., Cairo M.S., Cashen A., et al. A prognostic model predicting autologous transplantation outcomes in children, adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50: 1416–23.
- Куличкина Н.С., Беляева Е.С., Менткевич Г.Л., Бояршинов В.К., Левашов А.С., Глеков И.В., Попа А.В. Лечение рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина у детей. *Клиническая онкогематология* 2016; 9 (1): 13–21.
- Kobos R., Terry W. Advances in therapies for non-Hodgkin lymphoma in children. *ASH Education Book* 2015 Dec 5; 1: 522–8.
- Leoncini L., Ambrosio M.R., Lazzi S., Rocca B.J., Tosi P. CD30 expression in lymphoid neoplasms: from diagnostic marker to target of therapy. *DCTH* 2013; 4: 279–300.
- Katz J., Janik J.E., Younes A. Brentuximab Vedotin. *Clinical Cancer Research* 2011; 17 (20): 6428–36.
- Мякова Н.В., Евстратов Д.А., Абрамов Д.С., Коновалов Д.М., Пшонкин А.В., Литвинов Д.В. Применение брентуксимаба ведотина у детей и подростков с лимфомой Ходжкина и анапластической крупноклеточной лимфомой – обзор литературы и собственные наблюдения. *Онкогематология* 2016; 11: 8–14.
- Locatelli F., Mauz-Koerholz C., Neville K., Llort A., Beishuizen A., Daw S., et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Haematol* 2018 Oct; 5 (10): e450–e461. Doi: 10.1016/S2352-3026(18)30153-4
- Cole P.D., McCarten K.M., Pei Q., Spira M., Metzger M.L., Drachtman R.A., et al. Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221): a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018 Sep; 19 (9): 1229–38. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30426-1. Epub 2018 Aug 16
- Gulati N., Boulad F., Cancio M.I., Curran K.J., Jackson K., Kernan N., et al. Brentuximab Vedotin Plus Bendamustine

- Is an Effective Salvage Regimen for Pediatric Patients with Relapsed Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2017; 130: 5172.
13. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E., Ansell S.M., Rosenblatt J.D., Savage K.J., et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30 (18): 2183–9.
 14. Zinzani P.L., Viviani S., Anastasia A., Vitolo U., Luminari S., Zaja F., et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials. *Haematologica* 2013 Aug; 98 (8): 1232–6. Doi: 10.3324/haematol.2012.083048 Epub 2013 May 3
 15. Gibb A., Jones C., Bloor A., Kulkarni S., Illidge T., Linton K., Radford J. Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Haematologica* 2013 Apr; 98 (4): 611–4. Doi: 10.3324/haematol.2012.069393 Epub 2012 Oct 12.
 16. Cassaday R.D., Fromm J., Cowan A.J., Libby E.B. III, Philip M., Behnia S., et al. Safety and Activity of Brentuximab Vedotin (BV) Plus Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (ICE) for Relapsed/Refractory (Rel/Ref) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL): Initial Results of a Phase I/II Trial. *Blood* 2016; 128: 1834.
 17. Michallet A.S., Guillermin Y., Deau B., Lebras L., Harel S., Amorin S., et al. Sequential combination of gemcitabine, vinorelbine, pegylated liposomal doxorubicin and brentuximab as a bridge regimen to transplant in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Haematologica* 2015 Jul; 100 (7): e269–71. Doi: 10.3324/haematol.2015.124784 Epub 2015 Apr 3.
 18. LaCasce A.S., Gregory B.R., Sawas A., Caimi P., Agura E., Matous J., et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018 Jul 5; 132 (1): 40–8. Doi: 10.1182/blood-2017-11-815183 Epub 2018 Apr 27.
 19. Herrera A.F., Moskowitz A.J., Bartlett N.L., Vose J.M., Ramchandren R., Feldman T.A., et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2018 Mar 15; 131 (11): 1183–94.
 20. Moskowitz C.H., Nademanee A., Maszsi T., Agura E., Holowiecki J., Abidi M.H., et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2015 May 9; 385 (9980), 1853–62.
 21. Bazarbachi A., Boumendil A., Finel H., Mohty M., Castagna L., Blaise D., et al. Brentuximab vedotin for recurrent Hodgkin lymphoma after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Cancer* 2019; 125 (1): 90–8
 22. Михайлова Н.Б., Борзенкова Е.С., Иванова М.О., Кондакова Е.В., Попова М.О., Моисеев И.С. и др. Эффективность и безопасность брентуксимаба как препарата "спасения" для подготовки к алло-ТГСК больных cd30+ лимфопрлиферативными заболеваниями. *Гематология и трансфузиология* 2014; 59, S1: 105.
 23. Bazarbachi A., Boumendil A., Finel H., Mohty M., Castagna L., Peggs K.S., et al. Brentuximab vedotin prior to allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Br J Haematol* 2018 Apr; 181 (1): 86–96.
 24. Tsirigotis P., Danylesko I., Gkirkas K., Shem-Tov N., Yerushalmi R., Stamouli M., et al. Brentuximab vedotin in combination with or without donor lymphocyte infusion for patients with Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016 Oct; 51 (10): 1313–7.
 25. Dozzo M., Zaja F., Volpetti S., Sperotto A., Magli A., Fanin R. Brentuximab vedotin in combination with extended field radiotherapy as salvage treatment for primary refractory Hodgkin lymphoma. *American Journal of Hematology* 2015; 90 (4): E73.
 26. Pro B., Advani R, Brice P., et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2017; 130 (25): 2709–17.
 27. Smith S.M., Burns L.J., van Besien K., Lerademacher J., He W., Fenske T.S., et al. Hematopoietic cell transplantation for systemic mature T-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31 (25): 3100–9.
 28. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F., Cavalli F., Schwartz L.H., Zucca E., et al. Recommendations for Initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32 (27): 3059–68. [PMC free article] [PubMed].

Синдром торакальной «утечки воздуха»: частота встречаемости и рентгенологическая семиотика в структуре поздних неинфекционных поражений легких у детей после аллогенной ТГСК

Г.В. Терещенко, Е.С. Терновская, Л.Н. Шелихова, Ю.В. Скворцова, Д.В. Литвинов, Г.А. Новичкова, А.А. Масчан

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

Контактная информация:

Терещенко Галина Викторовна,
канд. мед. наук, врач-рентгенолог,
заведующая рентгенологическим
отделением НМИЦ детской гемато-
логии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: galina.tereshenko@
fccho-moscow.ru

Синдромом торакальной «утечки воздуха» может быть проявлением поздних неинфекционных поражений легких у детей с проявлениями хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Была выявлена частота встречаемости этого синдрома у пациентов Центра после ТГСК в период с января 2012 по декабрь 2017 года. Описаны основные рентгенологические признаки синдрома торакальной утечки воздуха и течения ПНПЛ у детей. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ. Родители пациентов дали согласие на использование информации о ребенке в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: неинфекционные, поражения легких, идиопатическая пневмония, ТГСК, мозаичная перфузия, торакальная утечка, РТПХ, пневмомедиастинум, эмфизема

Терещенко Г.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 92–102.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-92-102

© 2019 by NMRC PHOI

The thoracic air-leak syndrome (TALS): the frequency of occurrence and radiological signs in the structure of late non-infectious lung lesions in children after the allogeneic HSCT

G.V. Tereshchenko, E.S. Ternovaya, L.N. Shelikhova, Yu.V. Skvortsova, D.V. Litvinov, G.A. Novichkova, A.A. Maschan

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

Correspondence:
Galina V. Tereshchenko, MD,
radiologist, Radiology Department
of Dmitriy 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: galina.tereshchenko@
fccho-moscow.ru

The thoracic air-leak syndrome (TALS) can be a presentation of late-onset noninfectious pulmonary complications in children with a chronic pulmonary graft-versus-host disease (cGVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. We determined the frequency of occurrence of TALS in patients of the Center after HSCT in the period from January 2012 to December 2017. We have described the main X-ray signs of the Thoracic air-leak syndrome and manifestations of late onset noninfectious pulmonary complications in children. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. Parents patients agreed to use personal data in research and publications.

Key words: noninfectious, lung injury, idiopathic pneumonia, complications, HSCT, mosaic perfusion, TALS, cGVHD, pneumomediastinum, tissue emphysema

Tereshchenko G.V., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 92–102.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-92-102

В современной медицине при лечении онкологических, гематологических и некоторых иммунологических и наследственных заболеваний широко применяется метод трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). На сегодняшний день этот метод лечения сопряжен со многими осложнениями. Развитие ранних и поздних эффектов ТГСК определяют тип трансплантации, токсичность используемых в кондиционировании и лечении препаратов, вторичный иммунодефицит. Совершен-

ствование сопроводительной терапии привело к снижению заболеваемости и смертности на ранних сроках после ТГСК, особенно связанных с инфекцией. В настоящее время доминируют неинфекционные осложнения. Среди них специфичными, в большей степени для аллогенной ТГСК (алло-ТГСК), являются такие иммунные поражения, как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и поздние неинфекционные поражения легких (ПНПЛ).

Таблица 1

Клинический спектр повреждений легких после ТГСК [10]

Клинический спектр заболеваний в зависимости от локуса первичного тканевого повреждения		
Паренхима легкого	Эндотелий сосудов	Эпителий дыхательных путей
● Острый интерстициальный пневмонит* ● Острый респираторный дистресс-синдром* ● BCNU (бисхлороэтилнитрозомочевина)-ассоциированный пневмонит ● Лучевой пневмонит ● Отсроченный синдром легочной токсичности* ● Посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром ● Эозинофильная пневмония ● Легочный альвеолярный протеиноз	● Ассоциированный с приживлением респираторный дистресс-синдром* ● Некардиогенный синдром повышенной капиллярной проницаемости* ● Диффузные альвеолярные кровоизлияния* ● Вено-окклюзивная болезнь легких ● Трансфузионно-ассоциированное острое повреждение легких ● Легочный цитолитический тромбоз ● Легочная артериальная гипертензия ● Тромбозмобилиа легких	● Криптогенная организуемая пневмония (КОП)/Облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией* ● Синдром облитерирующего бронхиолита (ОБ)*

* Состояния, относящиеся к синдрому идиопатической пневмонии (СИП).

По данным литературы, легочные поражения после алло-ТГСК (одна из основных причин высокой заболеваемости и смертности пациентов) выявляются в 25–60% случаев [1–5]. В детской популяции осложнения со стороны легких на поздних сроках после алло-ТГСК реже становятся летальными, однако остаются сложной для решения проблемой [6, 7] и встречаются с частотой 30–35% [8, 9].

С 2011 года используют расширенную классификацию неинфекционных осложнений после ТГСК со стороны дыхательной системы, которая включает большое количество заболеваний, разнообразных по патогенезу и клиническому течению (таблица 1) [10].

В основе современной классификации лежит оценка функции внешнего дыхания (ФВД) – наиболее надежный метод раннего выявления и динамического наблюдения ПНПЛ. На основании результатов исследования ФВД ПНПЛ разделяют на две группы [11, 12]:

● **обструктивная дыхательная недостаточность**, характерная редукцией объема форсированного выдоха за 1 мин (ОФВ1), при этом форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) остается в норме (80%), в результате соотношение ОФВ1/ЖЕЛ снижается (< 70%); такие функциональные нарушения – результат обструкции мелких дыхательных путей, вызванной прямым иммунным повреждением донорскими Т-клетками (хроническая РТПХ), либо непрямым следствием хронической РТПХ (например, аспирация вследствие эзофагального рефлюкса или нарушения мукоцилиарного клиренса);

● **рестриктивная дыхательная недостаточность**, проявляющаяся в снижении ЖЕЛ (< 80%) и увеличении соотношения ОФВ1/ЖЕЛ > 70%.

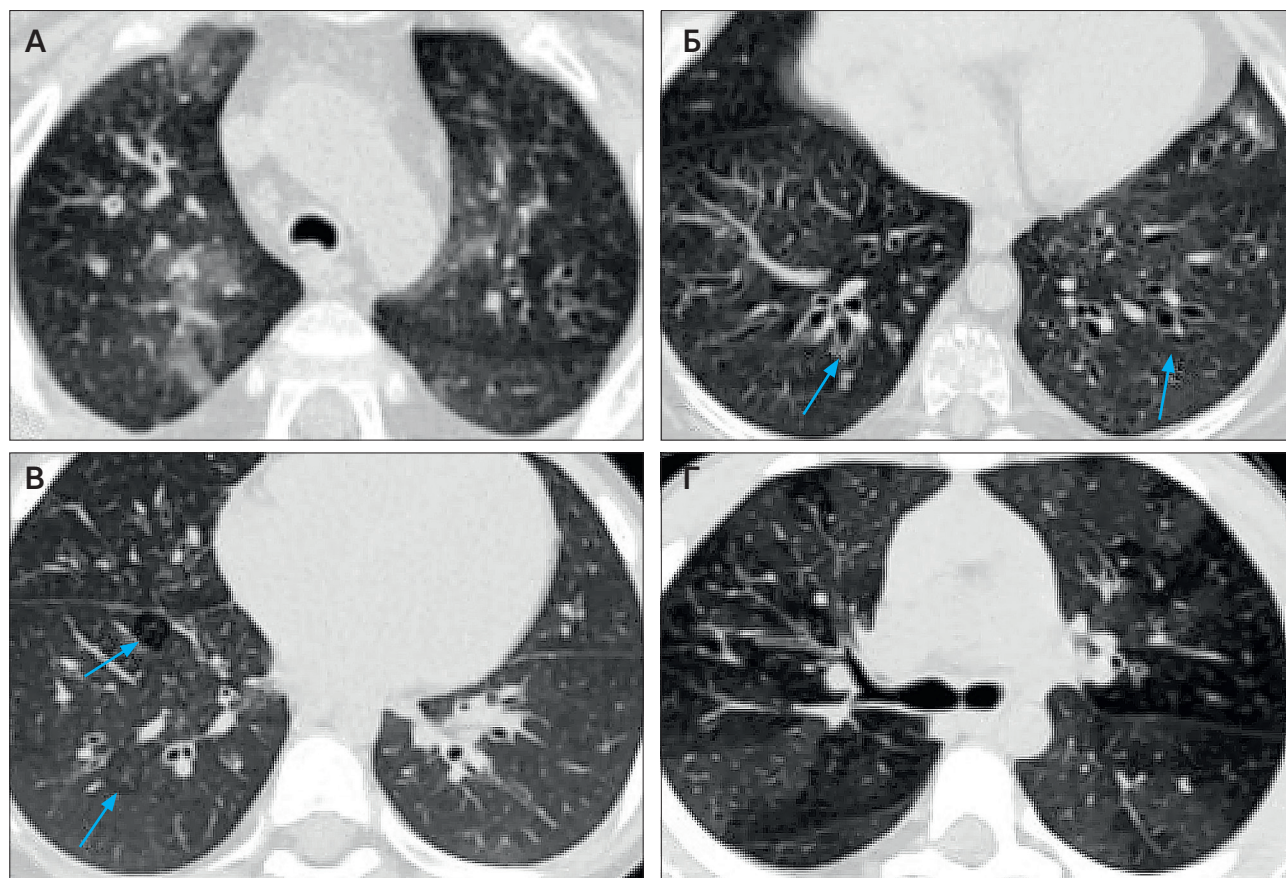
Наибольшее распространение получила классификация ПНПЛ, предложенная *B. Anfessa* и соавт. [13], которая включает облитерирующий бронхиолит (ОБ), облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией (криптогенная организуемая пневмония) и синдром идиопатической пневмонии. Для правильного обозначения диагноза используются также критерии консенсуса по хронической РТПХ [14], данные исследовательских центров [15], а также классификация Американского торакального общества [16], обновленная в 2011 году [10].

Среди ПНПЛ наиболее распространен ОБ – воспалительное заболевание с иммунным поражением бронхиол, приводящим в конечном итоге к их фибротической окклюзии и облитерации. У пациентов после алло-ТГСК частота возникновения ОБ составляет от 5 до 11%; вероятность летального исхода при этом – около 40% [6, 8]. Большинство пациентов в начале заболевания не имеет выраженных клинических проявлений, зачастую диагноз ставят на этапе, когда присутствуют значительные структурные изменения паренхимы легких и бронхиального «дерева» или возникают осложнения. В дальнейшем ОБ проявляется кашлем, свистящими хрипами, одышкой, частыми респираторными инфекциями, поэтому чрезвычайно важно регулярное проведение тестов ФВД, которые весьма чувствительны на ранних сроках поражения [17–20].

Для диагностики ОБ важно наличие следующих усовершенствованных критериев: 1) ОФВ1 < 75% и необратимое снижение на ≥ 10% за 2 года; 2) снижение соотношения ОФВ1/ЖЕЛ < 0,7 (отражение продвинутой стадии заболевания, когда вовлечено множество бронхиол) или нахождение его на нижней границе 90%-го доверительного интервала

Рисунок 1

МСКТ органов грудной клетки пациента с облитерирующим бронхиолитом: **А** – неравномерные участки уплотнения легочного интерстиция по типу «матового стекла»; **Б** – бронхоэктазы; **В** – воздушные ловушки; **Г** – мозаичная перфузия/симптом «лоскутного одеяла»



(90% ДИ); 3) отсутствие инфекций; 4) предшествующий диагноз «хроническая РТПХ», или наличие «воздушных ловушек» по данным компьютерной томографии (КТ) на выдохе, или остаточный объем более 120% от должного, по данным ФВД [14, 21–23]. Остаточный объем отражает формирование «воздушных ловушек» вследствие обструкции мелких дыхательных путей. Рестриктивные нарушения легочной функции не характерны для ОБ, но могут отражать внелегочную рестрикцию, вторичную вследствие выраженных склеротических изменений при хронической РТПХ с ограничением экскурсии грудной клетки или связанную с развитием организующейся пневмонии или фиброза легочной ткани. Выделяют легкую (ОФВ1 > 60%), умеренную (ОФВ1 = 40–59%) и тяжелую (ОФВ1 < 39%) формы заболевания. С помощью рентгенографии и КТ можно обнаружить утолщения стенок бронхов, пятнистые инфильтраты, «ловушки» воздуха, бронхоэктазы (картина мозаичной перфузии) (рисунки 1), но окончательный диагноз целесообразно выставлять на основании данных бронхоскопии с трансбронхиальной биопсией. Гистологическая основа ОБ – субэпителиальные фибротические изменения с утолщением стенок бронхиол и последующим распространением воспалительного процесса в паренхиму легких. В конечном итоге процесс завер-

шается фиброзом с диффузными участками бронхоэктазов.

Синдром торакальной «утечки воздуха» включает в себя развитие пневмомедиастинума и интерстициальной эмфиземы, пневмоторакса, случается редко и ассоциирован с продвинутыми стадиями заболевания. Данное осложнение описано более чем у 60 реципиентов алло-ТГСК [24–27]; частота возникновения варьирует от 0,83 до 5,7%; средние сроки развития – от 202 до 575 дней после ТГСК. При этом ПНПЛ отмечают у 80–100% пациентов с синдромом «утечки воздуха». Прогноз у этих пациентов весьма неблагоприятный: 1-летняя выживаемость составляет 45%, а 3-летняя – 15% [28].

Цель работы: определение частоты возникновения и семиотики ПНПЛ и синдрома торакальной «утечки воздуха» как осложнения ПНПЛ у детей после алло-ТГСК, выявляемых по данным КТ органов грудной полости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы данные 22 детей и подростков, получивших ТГСК и/или проходящих лечение в связи с посттрансплантационными осложнениями в НМИЦ детской гематологии, онкологии и имму-

Таблица 2

Трансплантационные характеристики пациентов выборки

Характеристика		Количество пациентов, абс.	%
Диагноз	гемобластозы	20	91
	незлокачественные заболевания	2	9
Источник ГСК	костный мозг	12	55
	стволовые клетки крови	10	45
Вид донора	совместимый родственный	9	41
	совместимый неродственный	8	36
	гаплоидентичный (с TCR альфа-бета-деплецией)	5	23
Режим кондиционирования	миелоаблативный	22	100
	в том числе тотальное облучение тела	4	18
Клеточная терапия	после ТГСК	7	32
	в том числе повторная ТГСК	1	5
Профилактика РТПХ	циклоспоринсодержащая	9	41
	такролимуссодержащая	12	54
	другая или отсутствует	1	5
Острая РТПХ	0–I стадия	3	14
	II–IV стадия	19	86
ЦМВ-реактивация	нет	15	68
	да	7	32
Хроническая РТПХ	экстенсивная форма на момент ПНПЛ	18	82
	в том числе прогрессирующая из острой	7	32

Примечание: ГСК – гемопоэтические стволовые клетки; ЦМВ – цитомегаловирус.

нологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России в период с января 2012 по декабрь 2017 года и имеющих изменения в легких, характерные для ПНПЛ. Соотношение мальчиков и девочек составило 4,5:1 (18 мальчиков и 4 девочки); медиана возраста на момент исследования – 7 лет (от 1 года до 18 лет); медиана времени от алло-ТГСК до диагностирования хронической РТПХ – 136 дней (от 56 до 566 дней), а от момента постановки диагноза «хроническая РТПХ» до манифестации легочных осложнений – 94 дня (от 0 до 1543 дней). Родители пациентов дали согласие на использование информации о ребенке в научных исследованиях и публикациях. В 4 случаях ПНПЛ были обнаружены в качестве первых проявлений хронической экстенсивной РТПХ. Трансплантационные

характеристики пациентов представлены в *таблице 2*.

Пациентов после алло-ТГСК направляли на КТ-исследование органов грудной клетки при наличии респираторных жалоб, либо изменений по данным ФВД, либо в качестве скрининга при хронической РТПХ. Исследования органов грудной клетки с последующей мультипланарной реконструкцией проведены с использованием 16-срезового компьютерного томографа *GE Brightspeed* (Дженерал Электрик). Наличие свободного воздуха, пневмоторакса или пневмомедиастинума у пациентов с хронической РТПХ после алло-ТГСК при отсутствии других причин (травмы грудной полости, спонтанный пневмоторакс) расценивали как проявления синдрома торакальной «утечки воздуха».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз «ПНПЛ, ОБ» был поставлен пациентам в результате комплексного обследования, включавшего физикальный осмотр, тесты ФВД (для больных старше 5 лет), КТ легких, после исключения доминирования инфекционных проблем. В 8 случаях основанием для обследования послужили клинические проявления (кашель, одышка); у остальных 14 пациентов ПНПЛ выявили по данным ФВД ($n = 5$) или КТ ($n = 9$). В трех случаях потребовалось проведение биопсии легких для подтверждения иммунного характера поражения.

При анализе КТ-семиотики ПНПЛ самым частым признаком была мозаичная перфузия – 64% всех КТ-проявлений, что соответствует данным литературы (таблица 3). Диффузно расположенные участки уплотнения легочного интерстиция по типу «матового стекла» и наличие локального поражения легочного интерстиция по типу «матового стекла» были выявлены в 23 и 9% случаев соответственно; изменение легочного интерстиция с наличием перибронхиальных очагов консолидации – у 14% пациентов. Интересно заметить, что у пациентов с множественными участками уплотнения по типу «матового стекла» не выявили на КТ их сочетания с другими поражениями легочной паренхимы, а нарушения по типу мозаичной перфузии могли сочетаться с другими признаками (одним или несколькими).

Таблица 3
КТ-признаки у пациентов с ПНПЛ

Данные визуализации	Количество пациентов, абс. (%)
Мозаичная перфузия	14 (64)
Множественные участки уплотнения по типу «матового стекла»	5 (23)
Очаги консолидации с перибронхиальной локализацией	3 (14)
Бронхоэктазы	3 (14)
Единичные участки уплотнения легочного интерстиция по типу «матового стекла»	2 (9)
«Воздушные ловушки»	2 (9)
Наличие прослойки воздуха вне системы альвеол	2 (9)
Пневмомедиастинум + подкожная эмфизема	3 (14)

Симптом «воздушной ловушки» у пациента оценивают, проводя сканирование на вдохе и выдохе; у детей младшего возраста это может вызывать трудности, требуя проведения седации или анестезиологического пособия. Однако в тех случаях, когда пациент готов к «сотрудничеству» с врачом-рентгенологом, исследование необходимо проводить с полноценным соблюдением методики. Данный КТ-признак выявлен у 9% пациентов.

Всем пациентам проводили комбинированную системную иммуносупрессивную терапию с обязательным использованием ингаляционных глюкокортикостероидов, азитромицина и монтелукаста. Все, за исключением одного больного, получали системные глюкокортикостероиды длительностью более 6 мес. Ответ на лечение получен у 17 (77%) пациентов: у 9 – улучшение и у 8 – стабилизация. Прогрессия легочного поражения наблюдалась у 5 (23%) детей; в 6 (27%) случаях имел место исход ПНПЛ в пневмофиброз. Умерли 4 (18%) пациента данной когорты, при этом у двоих причиной смерти стала дыхательная недостаточность с развитием пневмоторакса; среди остальных причин летальных исходов – генерализованная цитомегаловирусная инфекция и сепсис.

Развитие синдрома торакальной «утечки воздуха» было отмечено у 3 (14%) мальчиков с гемобластомами в возрасте 12; 4 и 18 лет; у двух из них имелась предшествующая острая РТПХ после ТГСК от неродственного донора; у одного ребенка поражение развилось после инфузии донорских лимфоцитов и было первой манифестацией хронической экстенсивной РТПХ. Диагноз «ОБ» подтвержден биопсией у двух пациентов.

Пневмомедиастинум и подкожная эмфизема – характерные проявления этого осложнения, по данным КТ. Воздух скапливался в средостении, проникал через верхнюю апертуру грудной клетки в мягкие ткани шеи и грудной стенки. При этом надо отметить перибронхиально-периваскулярное распространение воздуха – вне альвеол легочной ткани. У одного пациента с проявлениями пневмомедиастинума и подкожной эмфиземы до их выявления не наблюдали классических рентгенологических проявлений ОБ (см. описание клинического случая). На рисунках 1–4 представлены КТ-проявления синдрома торакальной «утечки воздуха».

Описание клинического случая торакальной «утечки воздуха»

Мальчик в возрасте 12 лет заболел острым лимфобластным лейкозом (B2/B3 иммуновариант с коэкспрессией CD13). Получал терапию по протоколу MB-2008 для группы SR; на 36-й день ремиссия не достигнута: в миелограмме – анаплазированные бластные клетки, 19% – с t(12;21)TEL/AML.

Рисунок 2

МСКТ органов грудной клетки; нативная фаза сканирования; аксиальная проекция: синие стрелки указывают на прослойки воздуха вдоль сосудов и бронхов; белые стрелки – на пневмомедиастинум и эмфизему

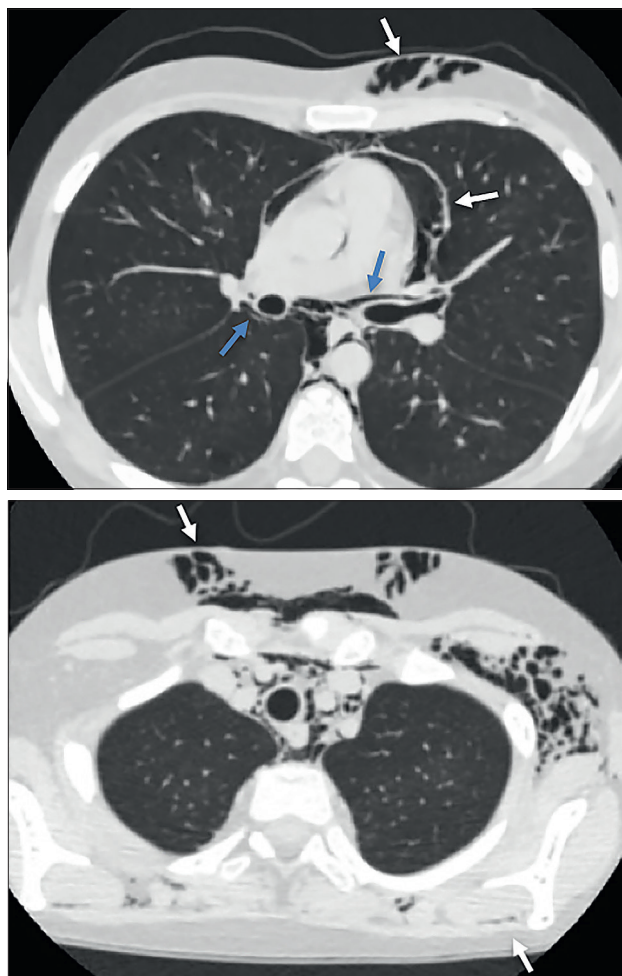


Рисунок 4

Развитие синдрома торакальной «утечки воздуха»: свободный воздух выявляется в средостении, в мягких тканях шеи, прослеживается вокруг трахеи, главных бронхов

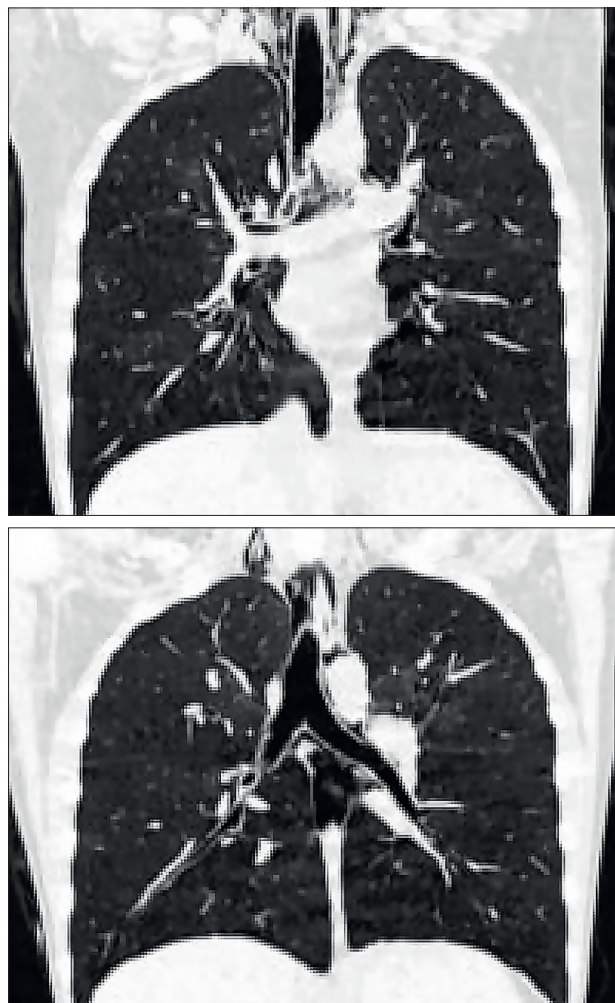
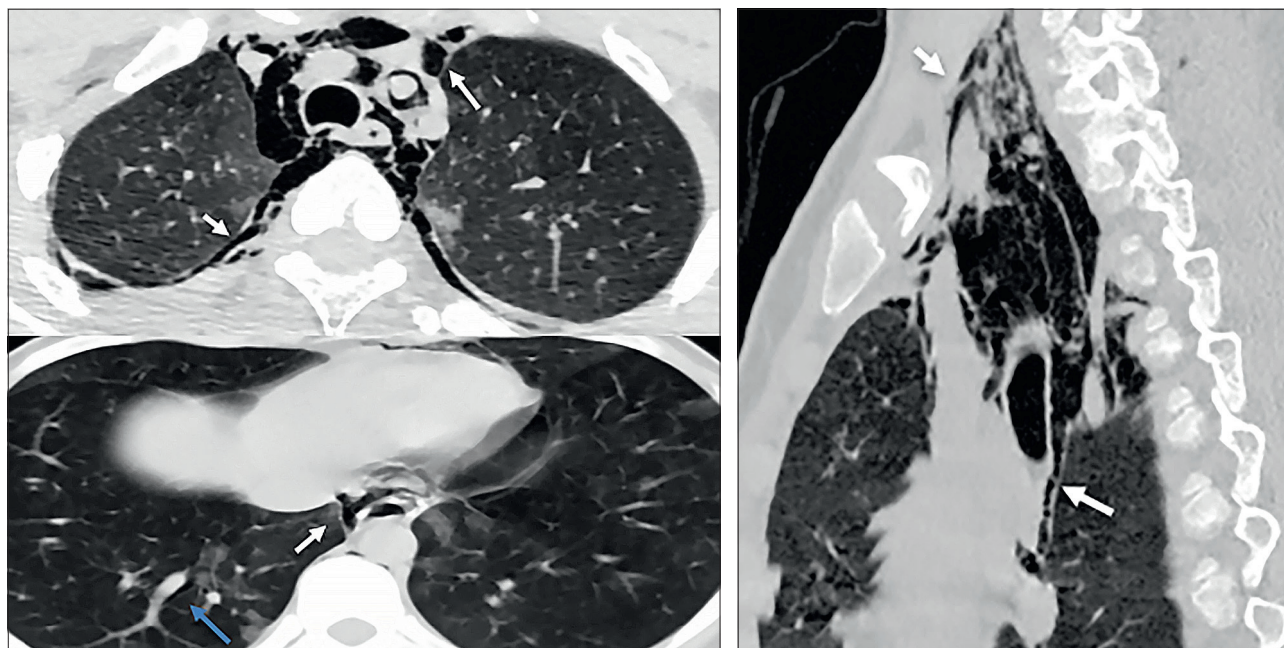


Рисунок 3

МСКТ органов грудной клетки; нативная фаза сканирования; аксиальная и сагиттальная проекции: белыми стрелками указан воздух в средостении и мягких тканях шеи; синей стрелкой – перибронховаскулярно, с распространением на корень легкого и далее в средостение; имеется прослойка свободного воздуха – вероятный источник пневмомедиастинума



Зарегистрировано рефрактерное течение заболевания. В дальнейшем получил 6 блоков терапии по программе высокого риска и краниальное облучение в суммарной дозе 12 Гр. В возрасте 13 лет пациент перенес алло-ТГСК от совместимого неродственного донора (женщины, совместимой по группе крови). Кондиционирование включало: бусульфан – 16 мг/кг; вепезид – 500 мг/м²; флударабин – 150 мг/м²; АТГ – 90 мг/кг (указаны курсовые дозы). Клеточные характеристики трансплантата: NC – $5,3 \times 10^8$ /кг; CD34⁺ – $3,2 \times 10^6$ /кг; CD3⁺ – $5,4 \times 10^7$ /кг. Профилактика РТПХ: внутривенное введение такролимуса и пероральный прием микофенолата мофетила. Приживление трансплантата произошло на +17-й день. Ранний посттрансплантационный период осложнился мукозитом IV степени, энтероколитом, острой РТПХ II стадии с поражением кожи и кишечника, ЦМВ-вирусемией. Получал терапию: такролимус, микофенолата мофетил, солуген с переходом на преднизолон, антибиотики, валацикловир, вориконазол. Выявлена невозможность толерировать ингибиторы кальциневрина в силу нефротоксичности. Начата терапия РТПХ метотрексатом, еженедельно. У пациента длительно сохранялась тромбоцитопения, в связи с чем проводили лечение тромбопоэтином. На фоне редукции иммуносупрессивной терапии через 6 мес. от момента проведения ТГСК отмечалась реактивация РТПХ с появлением кишечного синдрома, что потребовало усиления терапии: к метотрексату добавлены этанерцепт и буденофальк. Отмечено развитие сыпчатой болезни на этанерцепт, в связи с чем препарат был отменен. Вновь был назначен преднизолон с постепенным снижением дозы и отменой через полгода. При контрольной оценке ФВД впервые было выявлено ухудшение бронхиальной проводимости на всем протяжении бронхиального дерева и умеренное снижение ЖЕЛ без снижения ОФВ1. По данным бронхоскопии был отмечен гнойный эндобронхит, изменения расценены как инфекционные.

Проведена антибактериальная, противогрибковая и симптоматическая терапия. После отмены кортикостероидов состояние пациента вновь ухудшилось за счет присоединения тошноты, отказа от еды, снижения веса, неустойчивого стула, что было расценено как реактивация РТПХ. Назначен преднизолон в дозе 2 мг/кг – с эффектом, с последующим снижением дозы до 1 мг/кг/сут и переходом на альтернирующую схему. В динамике отмечены неустойчивая функция трансплантата, эпизоды тромбоцитопении – до 20 тыс/мкл, нейтропении (требовались эпизодические введения Г-КСФ), персистенция ЭБВ в крови без доказанных локусов лимфопролиферации. Выявлены множественные асептические некрозы костей, формирующих коленные и тазобедренные суставы, артрит левого коленного сустава

с хондомалицией. Мальчик был иммобилизован, получал ЛФК.

Учитывая невозможность проведения экстракорпорального фотофереза в лечении хронической РТПХ (невозможность адекватного венозного доступа вследствие тромбозов вен), ребенку предложена терапия рапамицином, однако с течением времени токсичность не позволила продолжить прием препарата. В дальнейшем мальчик перенес трансфузионно-ассоциированное поражение легких (в результате массивных трансфузий для коррекции геморрагического шока после ятрогенной пункции артерии при постановке центрального венозного катетера). Пульс-терапия кортикостероидами разрешила процесс, однако в клинике появился бронхообструктивный синдром; пациент получал ингаляционные кортикостероиды и бронхомиметики – с эффектом.

Через 1,5 года от момента ТГСК и 2 мес. от момента трансфузионного поражения легких, на фоне системной и ингаляционной терапии кортикостероидами и приема рапамицина произошел спонтанный пневмоторакс с развитием пневмомедиастинума и массивной подкожной эмфиземы (рисунок 2). В дальнейшем клинически было отмечено присоединение одышки и сухого кашля; аускультативно к сухим хрипам присоединились крепитирующие, а также мозаичность проведения дыхания. На этом этапе, через 2 года от момента ТГСК и 2 мес. от момента развития пневмомедиастинума, выявлено резкое ухудшение обструктивных изменений, по данным ФВД: ОФВ1 – 18% (проба с вентолином – отрицательная); ФЖЕЛ – 42%; соотношение ОФВ1/ЖЕЛ равно 0,4; при этом на КТ по-прежнему не наблюдались признаки бронхолита. Стало очевидным течение синдрома облитерирующего бронхолита. Пациент продолжал прием системных и ингаляционных кортикостероидов, азитромицина и монтелукаста, использовал кислородотерапию с помощью потративного кислородного концентратора. Состояние пациента было обсуждено с профессором *Eliane Gluckman* (клиника *St. Louis*, Париж, Франция). Предложено введение ритуксимаба, что позволило элиминировать персистенцию вируса Эпштейна-Барр. Использовали также инфузию мезенхимальных стволовых клеток – без эффекта. На протяжении года пациенту дополнительно еженедельно вводили метотрексат, это позволяло сдерживать кожные и печеночные проявления хронической РТПХ (лихеноиды и трансаминаит). КТ-картина ОБ в виде рисунка «матового стекла» и признаков «воздушных ловушек» появилась только через год после эпизода пневмомедиастинума. В качестве эскалации иммуносупрессивной терапии начали введения циклофосфана в дозе 200–300 мг/м² в режиме 1 раз в 2 нед. с переходом на удлинение интервалов до

1,5–2 мес. Через год данные ФВД на фоне комбинированной иммуносупрессивной терапии изменились незначительно: ОФВ1 сохранился на уровне 18%, а ФЖЕЛ выросла до 63%.

Показатели оставались стабильными на протяжении 4 лет лечения. Максимальные цифры за несколько лет терапии: ОФВ1 – 19%; ФЖЕЛ – 74%, при этом клинически мальчик чувствовал себя лучше. Ухудшения состояния в основном были связаны с течением инфекционных осложнений: выявлена персистенция синегнойной палочки в мокроте. Больному длительно (более года) проводили ингаляционную терапию колистином – с эффектом. За 4,5 года была достигнута стабилизация состояния – улучшение самочувствия (редкий кашель, отсутствие одышки, улучшение переносимости физической нагрузки), стабилизация показателей ФВД и КТ-картины. Это позволило постепенно снизить дозу преднизолона до минимальной (0,1 мг/кг, через день), отменить введение циклофосфана.

Тяжесть состояния пациента на настоящий момент (через 6 лет от момента алло-ТГСК от неродственного донора) обусловлена последствиями экстенсивной хронической РТПХ с поражением кожи, легких (хронический обструктивный синдром, пневмомедиастинум, облитерирующий бронхолит), печени, инфекционных осложнений (хронический пансинусит, синегнойный бронхит), побочными эффектами кортикостероидов: остеопороз, асептические некрозы, лекарственная катаракта, периферическая нейропатия, метаболические нарушения, реактивный панкреатит, тромбообразование в системах подключичных и брахиоцефальных вен, выраженный катаболический синдром со значительным отставанием в физическом развитии (рост и масса тела ниже нижней перцентиля). Юноша продолжает получать ингаляционные кортикостероиды, азитромицин, монтелукаст, еженедельные введения метотрексата, сопроводительную терапию (вориконазол, триметоприм/сульфаметоксазол, валацикловир, гепатопротекторы, препараты кальция, витамина Д, бисфосфонаты, внутривенные иммуноглобулины, нутритивную поддержку). Благодаря своему оптимизму и поддержке семьи пациент адаптирован в обществе, учится в двух вузах, увлекается кулинарией.

Данный случай иллюстрирует безусловную необходимость раннего мониторинга ФВД в диагностике ОБ на доклинических этапах его развития. У нашего пациента было отмечено значительное отставание развития клиники ОБ от момента первоначальных нарушений ФВД, которые трактовались как последствия бронхита и развитие хронической обструктивной болезни легких. Кульминацией поражения стало возникновение пневмомедиастинума без каких-либо

признаков поражения легких по данным КТ высокого разрешения. В отсутствие изменений со стороны легких при стандартном исследовании на входе не был сделан акцент на необходимости выполнения и анализа КТ-картины на выдохе. В любом случае методы воздействия на течение ОБ у данного пациента были весьма лимитированы. Эффективность терапии обусловлена стабильным использованием комбинации ингаляционных кортикостероидов в сочетании с приемом азитромицина и монтелукаста. Остановить прогрессию помогло также длительное применение низких доз циклофосфамида (мы наблюдали тот же эффект еще у трех пациентов нашего Центра).

Данный случай уникален тем, что больной выжил после развития пневмомедиастинума на фоне ПНПЛ. По данным литературы, такое осложнение – предиктор очень высокой смертности: 3-летняя выживаемость составляет 15% [28]. Два других наших пациента с подобным осложнением умерли, несмотря на интенсивную и симптоматическую терапию. Конечно, качество жизни юноши существенно нарушено вследствие множества осложнений, однако он адаптирован в обществе, а стабилизация самочувствия позволяет заниматься любимыми делами, что немаловажно.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Традиционно классическим проявлением ПНПЛ у пациентов после алло-ТГСК считается ОБ. Несмотря на то что результаты КТ-исследования на ранних стадиях ОБ могут быть нормальными, возможна визуализация участков гипервентиляции с областями пониженной плотности. Наиболее распространенный рентгенологический признак ОБ – симптом мозаичной перфузии, или «локутного одеяла», отражающий застойные явления в микроциркуляторном русле или увеличение объема протекающей через капилляры крови как следствие снижения перфузии в гиповентилируемых участках легочной ткани. Зоны повышенной прозрачности легочной ткани сочетаются с зонами по типу «матового стекла», и паренхима легкого визуально приобретает мозаичный вид [29, 30]. По данным литературы, признаки мозаичной перфузии имеют чувствительность и специфичность при ОБ, равные 74–91 и 67–94% соответственно [31]. *C.A. Lino и соавт.* в своем исследовании 35 детей с диагнозом ОБ описали симптом мозаичной перфузии как наиболее частый рентгенологический признак, присутствующий в 100% случаев; бронхоэктазы в том же исследовании были выявлены по данным КТ в 60% случаев [32].

По мере прогрессирования ОБ на томограммах появляются участки гипервентиляции паренхимы легкого, указывающие на вовлечение в процесс

мелких бронхиол, приводящие к растяжению стенки бронха, ее утолщению, развитию фиброзных изменений и как результат – развитию бронхоэктазов. Стоит насторожиться при выявлении у таких пациентов даже незначительной прослойки свободного воздуха вдоль бронхов, либо внезапно возникшего пневмоторакса, или пневмомедиастинума с подкожной эмфиземой, что также может быть проявлением РТПХ легких с более поздним появлением визуализационных признаков ОБ. Эти редкие осложнения ОБ объединены в зарубежной литературе общим термином – *Thoracic air-leak syndrome* (TALS) – синдромом торакальной «утечки воздуха». В соответствии с определением *T. Franquet и соавт.*, торакальной «утечке воздуха» соответствует наличие внеальвеолярного воздуха на томограммах, в том числе спонтанного пневмомедиастинума, пневмоперикарда, подкожной эмфиземы, интерстициальной эмфиземы и спонтанного пневмоторакса [33].

По данным литературы, у пациентов с ОБ синдром торакальной «утечки воздуха» в большинстве случаев вызван разрывом альвеолярной оболочки, ведущей к легочной интерстициальной эмфиземе, а затем ретроградному распространению воздуха вдоль бронховаскулярных оболочек в средостение и подкожную клетчатку. За счет так называемого Маклин-эффекта развивается трехступенчатый патофизиологический процесс: травматический альвеолярный разрыв, распространение воздуха вдоль бронховаскулярных оболочек и распространение легочной интерстициальной эмфиземы в средостение [34].

Причиной разрыва альвеолярной оболочки, в свою очередь, может быть повышенное внутриальвеолярное давление или повреждение альвеолярной стенки. Повышенное альвеолярное давление, не связанное с травмой, у пациентов с ослабленным иммунитетом может возникнуть в результате обструкции дыхательных путей (например, закупорка слизи, бронхиальный стеноз), резкого кашля или сильной рвоты. Причинами повреждения альвеолярной стенки могут быть пневмониты, эмфизема, фиброз легких, упомянутые выше неинфекционные осложнения ТГСК или инфекции – цитомегаловирусная пневмония или инвазивный аспергиллез легких. Поэтому во время диагностического поиска в первую очередь следует исключать другие возможные причины возникновения пневмоторакса или пневмомедиастинума, отличные от проявлений ПНПЛ. Некоторые авторы установили, что интерстициальные заболевания легких, ОБ и КОП – наиболее частые диагнозы, связанные с Маклин-эффектом при спонтанном пневмомедиастинуме [35, 36].

Безусловно, необходимо дополнительное изучение синдрома торакальной «утечки воздуха» как позднего проявления ПНПЛ. На данный момент в мире

существует небольшое количество исследований в данной области, в наиболее крупных ретроспективных исследованиях показана частота возникновения данного синдрома у пациентов после ТГСК – от 0,8 до 5,7% [27, 28, 37]. По данным *M. Vogel и соавт.*, синдром торакальной «утечки воздуха» среди всех пациентов после ТГСК составил 2,3%, однако у пациентов с верифицированным ОБ он достигал 20% [25].

Важно отметить, что синдром торакальной «утечки воздуха» происходит в уже продвинутой фазе заболевания, поэтому «золотым стандартом» диагностики ПНПЛ остаются функциональные легочные тесты. Начинать тестирование ФВД предлагается со срока 100 дней после ТГСК либо при инициальной диагностике хронической РТПХ с любыми клиническими проявлениями. Далее мониторинг следует проводить регулярно, минимум на сроках 1 год после ТГСК и каждые 6 мес. на втором году после ТГСК. При диагностике BOS или выявлении значимого снижения легочных объемов контроль ФВД проводится каждые 3 мес.

КТ высокого разрешения на вдохе и выдохе позволяет выявить поражение легких в результате обструкции (ОБ) и дифференцировать его со здоровой легочной тканью или поражением по типу рестрикции, а также осуществлять мониторинг заболевания в будущем.

ВЫВОДЫ

Эффективное лечение легочных инфекций после ТГСК за последнее десятилетие привело к относительному увеличению частоты и неоспоримому признанию важности ПНПЛ после ТГСК. Быстрая диагностика и лечение таких осложнений имеет первостепенное значение, поскольку напрямую влияет на прогноз заболевания. Радиологи играют важную роль в диагностике легочных заболеваний в этой популяции и должны быть знакомы со спектром инфекционных и неинфекционных осложнений после ТГСК. При подозрении на проявления у пациента хронической РТПХ легких необходимо проводить исследования для исключения инфекционной природы поражения и верификации вида ПНПЛ. Зачастую проявления КТ-изображений неспецифичны, но клиническая картина в сочетании с данными спирометрии помогает сузить дифференциальный диагноз и во многих случаях не прибегать к помощи биопсии.

КТ-диагностика играет важную роль в определении степени поражения, принятии решения о лечении и оценке ответа на терапию. Развитие спонтанного пневмоторакса, пневмомедиастинума или подкожной эмфиземы у больных с хронической РТПХ после алло-ТГСК при отсутствии данных о возможном ятрогенном повреждении должно приводить к тщатель-

ному поиску ПНПЛ. Синдром торакальной «утечки воздуха» необязательно ведет к летальному исходу, но является прогностическим неблагоприятным фактором течения ПНПЛ.

Синдром торакальной утечки – достаточно редкий вариант проявления поздних неинфекционных посттрансплантационных поражений легких у детей, связанный с высокой летальностью, поэтому рентгенологам и клиницистам необходимо четко представлять себе рентгенологические признаки развивающегося ПНПЛ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Tereshchenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Ternovaya E.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9426-0676>

Shelikhova L.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

Skvortsova Yu.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

Litvinov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

- Shulman H.M., Sullivan K.M., Weiden P.L., McDonald G.B., Striker G.E., Sale G.E., et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69 (2): 204–17.
- Weiner R.S., Bortin M.M., Gale R.P., Gluckman E., Kay H.E., Kolb H.J., et al. Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. Assessment of risk factors. *Ann Intern Med* 1986; 104 (2): 168–75.
- Clark J.G., Madtes D.K., Martin T.R., Hackman R.C., Farrand A.L., Crawford S.W. Idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation: cytokine activation and lipopolysaccharide amplification in the bronchoalveolar compartment. *Crit Care Med* 1999; 27 (9): 1800–6.
- Pena E., Souza C.A., Escuissato D.L., Gomes M.M., Allan D., Tay J., et al. Noninfectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation: practical approach to imaging diagnosis. *Radiographics* 2014; 34 (3): 663–83.
- Krowka M.J., Rosenow E.C. 3rd, Hoagland H.C. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1985; 87: 237–46.
- Michelson P.H., Goyal R., Kurland G. Pulmonary complications of haematopoietic cell transplantation in children. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 46–61.
- Duncan C.N., Buonanno M.R., Barry E.V., Myers K., Peritz D., Lehman L. Bronchiolitis obliterans following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41: 971–5.
- Cerveri I., Zoia M.C., Fulgoni P., Corsico A., Casali L., Tinelli C., et al. Late pulmonary sequelae after childhood bone marrow transplantation. *Thorax* 1999; 54: 131–5.
- Uderzo C., Pillon M., Corti P., Tridello G., Tana F., Zintl F., et al. Impact of cumulative anthracycline dose, preparative regimen and chronic graft-versus-host disease on pulmonary and cardiac function in children 5 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation on behalf of the EBMT Pediatric Diseases and Late Effects Working Parties. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 667–75.
- Panoskaltis-Mortari A., Griesse M., Madtes D.K., Belperio J.A., Haddad I.Y., Folz R.J., et al. An Official American Thoracic Society Research Statement: Noninfectious Lung Injury after Hematopoietic Stem cell Transplantation: Idiopathic Pneumonia Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1262–79.
- Soubani A.O., Uberti J.P. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J Review* 2007; 29: 1007–19.
- Leiper A.D. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I. *Br J Haematol* 2002; 118: 3–22.
- Anfessa B., Litzow M.R., Tefferi A. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 425–34.
- Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S., Socie G., Wingard J.R., Lee S.J., et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 945–56.
- Yoshihara S., Yanik G., Cooke K.R., Mineishi S. Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 749–59.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
- Barthels C., Verschakelen J.A., Coolen J.A.I., De Wever W.F. CT Findings of Pulmonary Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Res Pulmonol* 2015; 3 (1): 1029.
- Скворцова Ю.В., Руднева А.Е., Делягин В.М., Лерхендорф Ю.А., Терещенко Г.В., Балашов Д.Н., Масчан М.А.,

- Масчан А.А. Поздние неинфекционные поражения легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология 2015; 1 (10): 29–36.
19. Shin H.J., Park C.Y., Park Y.H., Kim Y.J., Min C.K., Lee S., et al. Spontaneous pneumothorax developed in patients with bronchiolitis obliterans after unrelated hematopoietic stem cell transplantation: case report and review of the literature. *Int J Hematol* 2004; 79 (3): 298–302.
 20. Лерхендорф Ю.А., Скворцова Ю.В., Балашов Д.Н., Делягин В.М., Демушкина А.А. Неинфекционная патология легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Детская больница 2013; 3: 52–8.
 21. Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. National Institutes of Health Consensus Development Projecton Criteriafor Clinical Trialsin Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (3): 389–401.
 22. Williams K.M. How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2017 Jan 26; 129 (4): 448–55.
 23. Ueda K., Watadani E., Maeda E., Ota S., Kataoka K., Seo S., et al. Outcome and treatment of LONIPCs. *Bone Marrow Transplant* 2010 Mar; 08 (45): 1719–27.
 24. Toubai T., Tanaka J., Kobayashi N., Honda T., Miura Y., Ogawa T., et al. Mediastinal emphysema and bilateral pneumothoraces with chronic GVHD in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004 Jun; 33 (11): 1159–63.
 25. Vogel M., Brodoefel H., Bethge W., Faul C., Hartmann J., Schimmel H., et al. Spontaneous thoracic air-leakage syndrome in patients following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: causes, CT-follow up and patient outcome. *Eur J Radiol* 2006 Dec; 60 (3): 392–7.
 26. Franquet T., Rodríguez S., Hernández J.M., Martino R., Giménez A., Hidalgo A., Domingo P. Air-leak syndromes in hematopoietic stem cell transplant recipients with chronic GVHD: high-resolution CT findings. *J Thorac Imaging* 2007 Nov; 22 (4): 335–40.
 27. Moon M.H., Sa Y.J., Cho K.D., Jo K.H., Lee S.H., Sim S.B. Thoracic air-leak syndromes in hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease: a possible sign for poor response to treatment and poor prognosis. *J Korean Med Sci* 2010; 25 (5): 658–62.
 28. Sakai R., Kanamori H., Nakaseko C., Yoshida F., Fujimaki K., Sakura T., et al. Air-leak syndrome following allo-SCT in adult patients: report from the Kanto Study Group for Cell Therapy in Japan. *Bone Marrow Transplant* 2011 Mar; 46 (3): 379–84.
 29. Котляров П.М. Общая семиотика диффузных заболеваний легких по данным компьютерной томографии высокого разрешения. Радиология-Практика 2003; 3: 38–44.
 30. Soubani A.O., Pandya C.M. The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2010; 3 (3): 143–57.
 31. Bankier A.A., Van Muytem A., Knoop C., Estenne M., Gevenois P.A. Bronchiolitis obliterans syndrome in heart-lung transplant recipients: diagnosis with expiratory CT. *Radiology* 2001; 218 (2): 533–9.
 32. Lino C.A., B.A.R., Soares M.A., de Freitas A.E., Gomes L.C., M Filho J.H., Gomes V.C. Bronchiolitis obliterans: clinical and radiological profile of children followed-up in a reference outpatient clinic. *Rev Paul Padiatr* 2013; 31 (1): 10–6.
 33. Franquet T., Gimenez A., Torrubia S., Sabate J.M., Rodriguez-Arias J.M. Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum in IPF. *Eur Radiol* 2000; 10 (1): 108–13.
 34. Wintermark P.S., Schnyder P. The macklin effect- a frequent etiology for pneumomediastinum in severe blunt trauma. *Chest* 2001; 120: 543–7.
 35. Sakai M., Murayama S., Gibo M., Akamine T., Nagata O. Frequent cause of the Macklin effect in spontaneous pneumomediastinum: demonstration by multidetector-row computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30 (1): 92–4.
 36. Murayama S., Gibo S. Spontaneous pneumomediastinum and Macklin effect: Overview and appearance on computed tomography. *World journal of radiology* 2014; 6 (11): 850–4.
 37. Franquet T., Muller N.L., Lee K.S., Gimenez A., Flint J.D. High-resolution CT and pathologic findings of noninfectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184 (2): 629–37.

Феномен конверсии группы крови донора на группу крови реципиента после АВО-несовместимой трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациента с синдромом Вискотта–Олдрича

А.Л. Хорева, П.Е. Трахтман, С.Н. Козловская, К.В. Митраков,
В.В. Бриллиантова, А.М. Попов, Д.Н. Балашов

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

В статье представлено клиническое наблюдение пациента с синдромом Вискотта–Олдрича, у которого через 6 месяцев после проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от разнотипного по АВО-системе донора была верифицирована собственная группа крови, что изначально расценили как первый признак миелоидного отторжения. В процессе диагностики подтвердилась гипотеза абсорбции на эритроцитах донора белков системы АВО, принадлежащих реципиенту, а изучение группового иммунологического профиля позволило исключить риски гемолитических реакций и прогнозировать благоприятный исход у пациента.

Родители дали согласие на использование информации о ребенке в статье.

Ключевые слова: антигены АВО, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, химеризм

Хорева А.Л. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 103–107.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-103-107

Контактная информация:

Хорева Анна Леонидовна, клинический ординатор по специальности «педиатрия», НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ania.tulip@mail.ru

The phenomenon of conversion of the donor-derived blood group to the patient's original blood group after ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation in a patient with Wiskott–Aldrich syndrome

A.L. Khoreva, P.E. Trachtman, S.N. Kozlovskaya, K.V. Mitrakov, V.V. Brilliantova, A.M. Popov, D.N. Balashov

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

We present a clinical case of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in a patient with Wiskott–Aldrich syndrome. In spite of donor different ABO-system, the own blood group was verified in 6 months after HSCT, which was initially regarded as a risk of myeloid rejection. During the diagnosis, the hypothesis of absorption of the recipient's ABO-system proteins onto the donor-derived red blood cells was confirmed. The study of the immunological profile allowed to exclude the risks of hemolytic reactions and to predict a favorable outcome in the patient. Parents gave their consent to use information about the child in the article.

Key words: ABO blood group antigens, haematopoietic stem cell transplantation, chimerism

Khoreva A.L., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 103–107.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-103-107

© 2019 by NMRC PHOI

Correspondence:

Anna L. Khoreva, resident in pediatrics
Dmitriy 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: ania.tulip@mail.ru

Синдром Вискотта–Олдрича (WAS) – это X-сцепленный первичный иммунодефицит (ПИД), который характеризуется тромбоцитопенией со сниженным средним объемом тромбоцитов, экземой, иммунодефицитом, а также высоким риском развития аутоиммунных заболеваний и злокачественных новообразований [1]. Данный синдром обладает вариабельным клиническим фенотипом, который коррелирует с типом мутации в гене, кодирующем белок WASP [2]. WASP экспрессируется

в CD34⁺ гемопоэтических стволовых клетках [3] и играет ключевую роль в трансдукции сигнала и регуляции реорганизации цитоскелета [4]. К иммунологическим нарушениям, описанным у больных с WAS, относятся нарушения как гуморального, так и клеточного звена: дефицит функции и снижение абсолютного числа Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, снижение способности синтезировать антитела к полисахаридным антигенам, низкий титр изогемагглютининов [5].

В зависимости от локализации мутации в гене WAS возможно развитие трех различных клинических фенотипов заболевания: классическая триада WAS; легкая форма – X-сцепленная тромбоцитопения; врожденная нейтропения без клинических проявлений, характерных для WAS или X-сцепленной тромбоцитопении [6]. На сегодняшний день метод выбора в лечении больных с классическим WAS – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Средняя продолжительность жизни пациентов без проведения ТГСК составляет 15 лет.

Проведение ТГСК при всей своей эффективности у большинства пациентов с WAS ассоциировано с рисками развития ранних и поздних осложнений в посттрансплантационном периоде. Одна из серьезных проблем – смешанный химеризм и ассоциированные с ним вторичные дисфункции, в том числе тяжелая тромбоцитопения, отторжение трансплантата, а также тяжелые аутоиммунные осложнения [2, 7, 8]. Учитывая вышеизложенное, смешанный химеризм у пациента с WAS часто не является успешным результатом проведенной ТГСК [8].

Один из более редких вариантов смешанного химеризма – присутствие клеток иного происхождения только в одной клеточной линии (сплит-химеризм). Наиболее часто данную находку выявляют у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью, трансплантированных без миелоаблативной подготовительной терапии, в результате чего происходит приживание исключительно Т-клеточной субпопуляции. К редким вариантам сплит-химеризма относится появление различных по происхождению клеточных линий внутри одной миелоидной популяции [9].

В данной работе представлено клиническое наблюдение пациента с WAS, у которого после проведения ТГСК от разнотипного по АВ0-системе донора произошла реконституция собственной группы крови, что изначально расценили как развитие сплит-химеризма в миелоидном звене кроветворения. Однако конверсия группы крови донора на собственную может быть связана с иными причинами, не имеющими отношения к дисфункции трансплантата. В частности, один из возможных механизмов – абсорбция секретируемых А и/или В-антигенов реципиента из плазмы крови на эритроциты донора.

В 1926 году впервые было показано, что растворимые антигены А и/или В, серологически специфичные антигенам на эритроцитах, могут присутствовать в различных секретах человека [10]. В настоящее время для обозначения индивидуумов, у которых в плазме, лимфе, слюне и других жидкостях присутствуют растворимые антигены А и/или В, используют термин «секреторы». Синтез Н-антигена (предшественника антигенов А и/или В) в слизистых

катализирует фермент α (1,2) фукозилтрансфераза, который кодируется геном *FUT2*. Людей, гомозиготных по нефункциональным (нулевым) аллелям *FUT2*, у которых отсутствуют антигены А и/или В в секретах и на эпителиальных клетках, называют «несекреторами». «Секреторы» в свою очередь имеют хотя бы один функциональный аллель. Большинство нулевых аллелей – это результат нонсенс-мутаций; среди европейцев наиболее распространена мутация 428G→A (Trp143→stop) [11], среди населения Азии – миссенс-мутация 385A > T [12].

В работе А.К. Hult и соавт. [13], целью которой было исследование экспрессии антигенов А и В на эритроцитах донора 0 группы крови после АВ0-несовместимой ТГСК или трансфузий, на примере проведенных экспериментов доказано, что одним из вероятных механизмов феномена конверсии группы крови донора на группу крови реципиента является абсорбция антигенов А/В из плазмы секреторов на эритроциты донора 0 группы крови.

Антигены А и В, а также их предшественник – антиген Н экспрессируются не только эритроцитами, но многими другими клетками, включая эндотелий сосудов. В дальнейшем связывание антигенов А/В с анти-А/В-антителами донорского происхождения может привести к развитию гемолиза, повреждению эндотелия [14, 15].

При планировании ТГСК преодоление барьера групповой несовместимости между донором и реципиентом по АВ0-системе не является важным фактором, в отличие от трансплантации солидных органов. Однако при АВ0-несовместимости возможно развитие целого ряда осложнений: при большой (*major*) несовместимости по АВ0-системе – гемолиза, парциальной красноклеточной аплазии; при малой (*minor*) АВ0-несовместимости – немедленного гемолиза, связанного с пассивной трансфузией АВ0-агглютининов, содержащихся в трансплантате, либо отсроченного, связанного с продукцией АВ0-агглютининов зрелыми донорскими лимфоцитами, трансфузированными с трансплантатом [16]. Изучению механизмов развития осложнений, связанных с АВ0-несовместимостью, а также методов их контроля уделяется большое внимание. Персистенцию антигенов А и/или В реципиента, несмотря на 100%-й донорский химеризм, следует принимать во внимание с точки зрения вероятности развития ряда осложнений ТГСК, таких как функциональные дисфункции или гемолитические реакции.

Клинический случай

Ребенку, 2 года, с диагнозом «первичный иммунодефицит» (мутация гена *WAS* с.107_108delTT в гомозиготном состоянии) с классическим фенотипом WAS была проведена аллогенная ТГСК от

HLA-совместимого неродственного донора с TCRab/CD19 деплецией трансплантата с использованием иммуномагнитной технологии (*Miltenyi Biotec*). До ТГСК у пациента верифицировали А (II) группу крови; у донора гемопоэтических стволовых клеток – О (I). На фоне стандартной сопроводительной терапии проведено миелоаблативное кондиционирование в составе: флударабин – 30 мг/м² (с -6 по -2 день); треосульфат – 12 г/м² (с -5 по -3 день); мельфалан – 140 мг/м² (-1 день); тимоглобулин – 2,5 мг/кг (с -5 по -4 день); ритуксимаб – 100 мг (-1 день); гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – 10 мкг/кг (с -8 по -5 день); пликсифор – 240 мкг/кг/сут (с -6 по -4 день). В качестве посттрансплантационной профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) использовали такролимус [Tss, 8–12 нг/мл] с -1 по +60 день. Приживление гранулоцитарного роста кроветворения было зарегистрировано на +11 день, мегакариоцитарного роста – на +17 день. В течение раннего посттрансплантационного периода клинически значимых осложнений не отмечено.

При исследовании химеризма на +30 день после ТГСК было установлено, что все клетки в нуклеарной фракции имеют 100%-е донорское происхождение; в линии CD3⁺ некоторое время отмечали персистенцию небольшого относительного уровня собственных клеток, однако на +180 суток был констатирован полный донорский химеризм (рисунок).

Смена групповой принадлежности крови на донорскую зарегистрирована на +90 суток от ТГСК, однако при последующем исследовании – агглютинации в геле с помощью микротипирующей системы (ID-карты) после +180 суток – у пациента была определена собственная группа крови А (II), несмотря на наличие полного донорского химеризма.

При исследовании химеризма в эритроидной клеточной линии, проведенном для исключения дисфункции трансплантата в виде сплит-химеризма, было показано, что все 100% клеток в популяции также имеют донорское происхождение. Выявленное несоответствие стало аргументом для предположения о том, что определение собственной А (II) группы крови вместо донорской О (I) после ТГСК обусловлено не наличием эритроцитов с А (II) группой, а абсорбцией антигена А на донорских клетках.

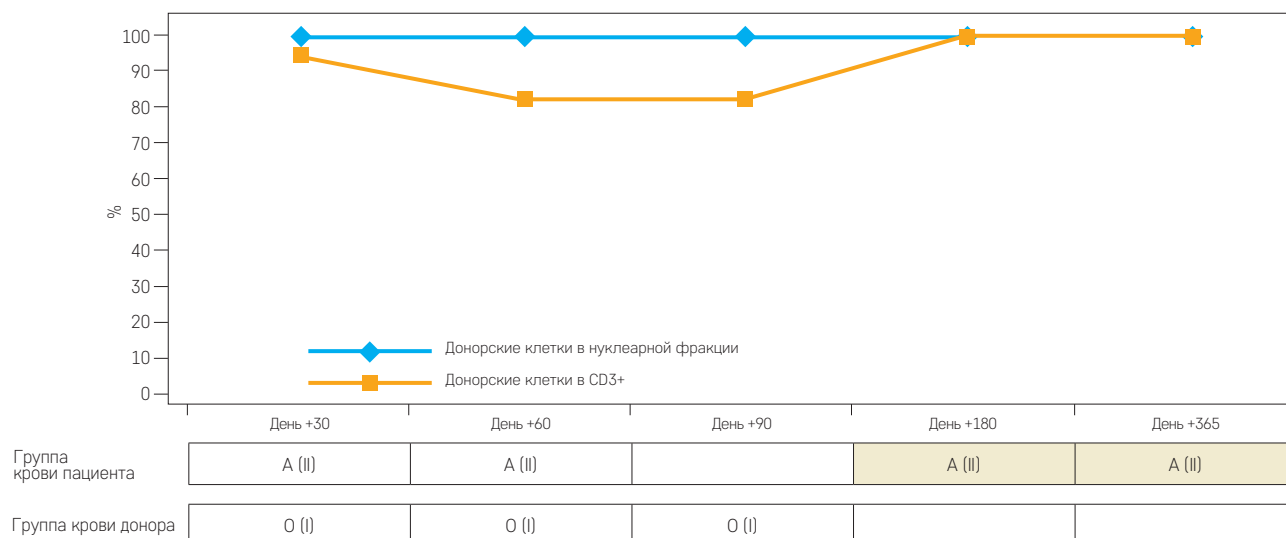
Для подтверждения данной гипотезы эритроциты больного подвергли 6-кратному отмыванию буферным раствором BIO-WASH (раствор 0,2%-й глюкозы, 0,9%-го хлорида натрия), предназначенным для удаления балластных белков плазмы крови. После повторного определения группы крови на отмытых эритроцитах была верифицирована группа крови О (I). Проведен тест на наличие изогемагглютининов: в исследуемой сыворотке выявили только анти-В-антитела при полном отсутствии анти-А-антител. То есть, несмотря на присутствие в крови донорских эритроцитов О (I) группы крови, иммунологический статус соответствовал А (II) группе.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полноценное приживление трансплантата гемопоэтических стволовых клеток и лабораторно подтвержденный полный донорский химеризм, как правило, являются доказательством наличия донорской эритроидной популяции у пациента. Это в свою очередь приводит к смене групповой принадлежности при разнотипной трансплантации. Сплит-химеризм, то есть присутствие собственных или донорских популяций только в отдельных клеточных линиях, – ситуация достаточно редкая, хотя и вероят-

Рисунок

Динамика уровня химеризма и определение группы крови после ТГСК



ная [9, 17]. Тем не менее, учитывая неоднозначность клинической ситуации и риски вторичной дисфункции у пациента с WAS в представленном случае, был предпринят диагностический поиск, направленный на верификацию лабораторной находки. Информация о донорской принадлежности предшественников эритроидного ряда стала поводом для проведения эксперимента с определением групповой принадлежности эритроцитов после отмывания их от балластных белков, который и подтвердил гипотезу присутствия в крови антигенов второй ABO-группы крови. Несмотря на то что генотипирование FUT2 не проводили, информации, полученной в процессе проведенного лабораторного алгоритма, достаточно для трактовки результатов, так как генетическое исследование – это лишь специфический признак наличия у пациента высокого секреторного потенциала для антигенов ABO-группы.

Полученные данные стали поводом для дальнейшего анализа ситуации и определения клинических рисков у пациента, ассоциированных с особенностями антигенного ABO-профиля. Отсутствие в крови анти-А-антител является доказательством иммунологической компетентности пациента в отношении реализации центральной негативной селекции Т-лимфоцитов. Основная задача данного процесса – удаление Т-лимфоцитов, которые могут реагировать на собственные антигены и, как следствие, являться триггером выработки специфических антител, в нашем случае – анти-А. Репертуар антигенов для негативной селекции локально экспрессируется на эндотелии тимуса. Часть CD4⁺, которые не подверглись негативной селекции, дифференцируются в Т-регуляторные клетки, модулирующие иммунный ответ [18].

Анализируя представленный клинический случай, можно предположить, что даже при наличии полного донорского химеризма и эритроцитов 0 (I) группы секрета эндотелием тимуса антигена А лежит в основе сохранения иммунологического профиля, характерного для А (II) группы крови, то есть синтеза исключительно анти-В-антител в отдаленном посттрансплантационном периоде. Это в свою очередь позволяет прогнозировать благоприятный исход и отсутствие риска гемолитических реакций.

ВЫВОДЫ

Несмотря на верификацию собственной группы крови у пациента, представленный клинический случай является демонстрацией успешно проведенной ТГСК, тем не менее являясь основанием для дальнейшего изучения ABO-группового фенотипа пациентов, что необходимо для оценки рисков отдаленных осложнений и исходов при разнотипных трансплантациях.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Khoreva A.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7684-9188>

Trachtman P.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Kozlovskaya S.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1754-1220>

Mitrakov K.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2010-5534>

Popov A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Balashov D.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Литература

- Ochs H.D. The Wiskott-Aldrich syndrome. Springer Semin. Immunopathol 1998; 19: 435–58.
- Ochs H.D., Filipovich A.H., Veys P., Cowan M.J., Kapoor N. Wiskott-Aldrich syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment. Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15 (1): 84–90.
- Derry J.M., Ochs H.D., Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. Cell 1994; 78: 635–44.
- Jin Y., Mazza C., Christie J.R., Giliani S., Fiorini M., Mella P., et al. Mutations of the Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (WASP): hot-spots, effect on transcription, and translation and phenotype/genotype correlation. Blood 2004; 104 (13): 4010–9.
- Ochs H.D., Thrasher A.J., The Wiskott-Aldrich syndrome. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 725–38.
- Devriendt K., Kim A.S., Mathijs G., Frints S.G., Schwartz M., Van Den Oord J.J., et al. Constitutively activating mutation in WASP causes X-linked severe congenital neutropenia. Nat Genet 2001; 27: 313–7.
- Moratto D., Giliani S., Bonfim C., Mazzolari E., Fischer A., Ochs H.D., et al. Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980–2009: an international collaborative study. Blood 2011; 118: 1675.
- Ozsahin H., Cavazzana-Calvo M., Notarangelo L.D., Schulz A., Thrasher A.J., Mazzolari E., et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2008; 111 (1): 439–45.

9. Andreani M., Testi M., Battarra M., Lucarelli G. Split chimerism between nucleated and red blood cells after bone marrow transplantation for haemoglobinopathies. *Chimerism* 2011 Jan; 2 (1): 21–2.
10. Yamakami K. The individuality of semen, with reference to its property of inhibiting specifically isoagglutination. *J Immunol* 1926; 12: 185–9.
11. Koda Y., Tachida H., Pang H., Liu Y., Soejima M., Ghaderi A.A., et al. Contrasting patterns of polymorphisms at the ABO-secretor gene (FUT2) and plasma alpha(1,3) fucosyltransferase gene (FUT6) in human populations. *Genetics* 2001; 158: 747–56.
12. Kudo T., Iwasaki H., Nishihara S., Shinya N., Ando T., Narimatsu I., et al., Molecular genetic analysis of the human Lewis histo-blood group system. II. Secretor gene inactivation by a novel single missense mutation A385T in Japanese nonsecretor individuals. *J Biol Chem* 1996; 271, 9830–7.
13. Hult A.K., Dykes J.H., Storry J.R., Olsson M.L. A and B antigens acquired by group O donor-derived erythrocytes following ABO-non-identical transfusion or minor ABO-incompatible haematopoietic stem cell transplantation. *Trans Med* 2017; 27: 181–91.
14. Holbro A., Stern M., Infant L., O'Meara A., Drexler B., Frey B.M., et al. Impact of recipient ABH secretor status on outcome in minor ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion* 2015; 55: 64–9.
15. Stussi G., Seebach L., Muntwyler J., Schanz U., Gmur J., Seebach J.D. Graft-versus-host disease and survival after ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation: a single-centre experience. *Br J Haematol* 2001; 113: 251–3.
16. Балашов Д.Н., Трахтман П.Е. Особенности проведения трансфузионной терапии у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы. *Онкогематология* 2013; 8 (3): 42–7.
17. Yeates L., Slatter M.A., Gennery A.R. Infusion of Sibling Marrow in a Patient with Purine Nucleoside Phosphorylase Deficiency Leads to Split Mixed Donor Chimerism and Normal Immunity. *Front Pediatr* 2017; 5: 143.
18. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology* (eighth edition). Philadelphia, PA, USA; Elsevier Saunders, 2015.

Клинический случай протеасом-ассоциированного аутовоспалительного синдрома 2-го типа (PRAAS2)

А.И. Терентьева, Е.А. Викторова, В.В. Захарова, Д.В. Коновалов, В.И. Бурлаков, Ю.А. Родина, Н.Б. Кузьменко, Е.В. Райкина, А.Л. Козлова

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

Контактная информация:

Козлова Анна Леонидовна, канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: annamax-99@mail.ru

Статья посвящена одному из вариантов интерферонопатии I типа – синдрому протеасом-ассоциированного аутовоспалительного синдрома 2-го типа (*proteasome-associated autoinflammatory syndrome-2* – PRAAS2) у ребенка 5 месяцев. Впервые, в июле 2018 года, этот синдром описали C. Poli и F. Ebstein у двух неродственных мальчиков. Нами описан третий, из известных в настоящее время, ребенок с течением PRAAS2, который лечился в нашем Центре. В основе данного заболевания лежат мутации в гене *POMP*, приводящие к нарушению созревания одноименного белка, играющего важную роль в созревании протеасом и, как следствие, развитию яркой клинической картины, наблюдаемой в трех описанных случаях. В статье представлены краткая историческая справка, описание ключевых аспектов патогенеза, клинической картины, а также анализ всех известных случаев заболевания. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фото ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: PRAAS2, *POMP*, протеасома, аутовоспалительный синдром, васкулит, дети

Терентьева А.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 108–113.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-108-113

© 2019 by NMRC PHOI

Clinical case of proteasome-associated autoinflammatory syndrome-2 (PRAAS2)

A.I. Terentieva, E.A. Viktorova, V.V. Zaharova, D.V. Konovalov, V.I. Burlakov, J.A. Rodina, N.B. Kuzmenko, E.V. Raikina, A.L. Kozlova

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

Correspondence:
Anna L. Kozlova, MD, PhD,
Department of immunology Dmitriy 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: annamax-99@mail.ru

This article describes clinical case of a child with proteasome-associated autoinflammatory syndrome-2 (PRAAS2). First two cases in unrelated boys were described in July, 2018 by M. Cecilia Poli, Frederic Ebstein. We describe another case of PRAAS2. Mutations of the *POMP*-gene underlie PRAAS2 pathogenesis, causing defects of the *POMP* protein which plays important role in proteasomes maturation and leads to the clinical symptoms observed in three described cases. We also provide a short PRAAS2 background description, as well as key pathogenesis components, clinical findings description and analysis of three known PRAAS2 cases. Parents gave their consent to use personal data, including photos for clinical research and publications.

Key words: PRAAS2, *POMP*, proteasome, autoinflammatory syndrome, vasculitis, children

Kozlova A.L., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 108–113.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-108-113

Термин «аутовоспалительные заболевания» обозначает группу нозологий, в основе патогенеза которых лежит спонтанная активация и поддержание неконтролируемого воспаления. Группа аутовоспалительных заболеваний включает в себя несколько подгрупп, к одной из которых относятся протеасом-ассоциированные аутовоспалительные синдромы (*proteasome-associated autoinflammatory syndrome* – PRAAS). Протеасомы играют важную роль в поддержании клеточного гомеостаза в различных тканях и органах, поэтому протеасомные заболевания отличаются большой вариабельностью течения и последствий вплоть до фатальных [1].

История изучения протеасомных болезней началась в 1939 году: А. Nakajo описал необычное забо-

левание, сопровождавшееся сыпью, специфической деформацией пальцев кистей, утолщением периоста и недостаточностью кровообращения. В 1950 году N. Nishimura описал три подобных случая, а в 2011-м у пациентов с клинической картиной этого синдрома была выявлена мутация в гене *PSMB8*, кодирующем 5βi-субъединицу иммунопротеасомы. Таким образом, в 2011 году было впервые сформулировано понятие протеасомного заболевания, названное синдромом Накай-Нисимура (*Nakajo-Nishimura syndrome* – NNS) [1].

Выделяют 4 группы протеасом-ассоциированных заболеваний. Три нозологии относят к PRAAS1: синдром Накай-Нисимура, хронический атипичный нейтрофильный дерматоз с липодистрофией и подъ-

емами температуры (*Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated temperature* – CANDLE-синдром) и синдром суставных контрактур, мышечной атрофии, микроцитарной анемии и панникулит-ассоциированной липодистрофии (*Muscle atrophy, microcytic anemia and Panniculitis-induced lipodystrophy syndrome* – JMP-синдром).

В июле 2018 года описана генетическая основа нового протеасом-ассоциированного синдрома – PRAAS2, о котором пойдет речь в данной работе. Это редкое заболевание, развивающееся в результате мутаций в гене белка созревания протеасом – *POMP*, характеризующееся дисрегуляторным расстройством иммунной системы с аутовоспалительным и аутоиммунным компонентами, васкулитоподобным синдромом и нейтрофильным дерматозом [2].

Известен также PRAAS3; выделяют две его формы – моногенную и дигенную. Моногенная форма развивается в результате гетерозиготной мутации в гене *PSMB4*, что ведет к нарушению включения $\beta 7$ -субъединицы в протеасому и проявляется развитием нодулярного дерматита, рецидивирующей лихорадки, миозита, панникулит-индуцированной липодистрофии, лимфаденопатии и нарушением регуляции иммунного ответа. Дигенная форма развивается в результате гетерозиготной мутации в генах *PSMB4* и *PSMB9* (отвечает за включение $\beta 1i$ -субъединицы в протеасому). В клинической картине описаны поражение кожи и глаз, выраженная системная воспалительная реакция и аутоиммунное поражение [3].

PRAAS4 развивается в результате гетерозиготной мутации в гене *PSMG2*, что приводит к нарушению синтеза PAC2 (*proteasome-assembling chaperone-2*) – шаперона, принимающего участие в созревании 20S-субъединицы протеасомы [4]. Протеасома – многосубъединичный комплекс, основная функция которого – расщепление ненужных или поврежденных протеинов с помощью реакций протеолиза. Протеасомы участвуют в различных клеточных процессах, таких как деградация отслуживших и дефектных белков (например, окисленных или неправильно конформированных), в регуляции клеточного цикла за счет деградации белков, регулирующих его участие в работе иммунной системы (гидролиз чужеродных белков до антигенных пептидов, презентующихся на поверхности антиген-презентирующих клеток, участие в процессе апоптоза) [5].

Непосредственно в расщеплении белков участвует 26S-протеасома, представляющая собой полый цилиндр и состоящая из 20S-коровой частицы и регуляторных частиц 19S и/или 11S [6]. 20S-частица состоит из 28 субъединиц, образующих 4 кольца – по 7 субъединиц в каждом. Кольца уложены в виде стопки, в которой два внешних кольца состоят из

α -субъединиц, а два внутренних – из β -субъединиц. Белки, которые необходимо разрушить с помощью протеасом, метятся присоединением небольшого белка – убиквитина, которого распознает протеасома. Результат прохождения ненужного или дефектного белка через протеасому – его деградация с «нарезанием» на короткие пептиды, которые подвергаются дальнейшей утилизации [6].

Каталитической активностью обладают $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 5$ -субъединицы, которые в иммунных клетках заменяются на $\beta 1i$ (LMP2), $\beta 2i$ (MECL-1) и $\beta 5i$ (LMP7), приводя к образованию i20S иммунопротеасомы [3]. Именно иммунопротеасомы выполняют функцию гидролиза белков чужеродных антигенов до субъединиц, которые будут представлены Т-лимфоцитам в комплексе с молекулами MHC I класса.

Таким образом, протеасомы играют важную роль в поддержании клеточного гомеостаза, удаляя ненужные белки, и в иммунном ответе, участвуя в процессинге белков для презентации комплексами MHC I класса [5, 6].

Нарушение процесса удаления ненужных белков может приводить к стрессу эндоплазматического ретикулума (ЭР) и так называемой реакции неструктурированных белков (*unfolded protein response* – UPR), что в итоге может привести к апоптозу вследствие нарушения клеточного гомеостаза [7].

В сборку протеасомы вовлечены многие структуры, в том числе белок созревания протеасом POMP – это шаперон, который отвечает за созревание протеасомы 20S и иммунопротеасомы i20S. Он участвует в последовательной сборке в эндоплазматическом ретикулуме β -субъединиц на предварительно сформированных β -субъединичных кольцах. Кроме того, в иммунопротеасоме POMP отвечает за включение $\beta 5i$ -субъединиц (LMP7) в готовую протеасому. Ген, кодирующий POMP, находится на длинном плече 13 хромосомы в положении 12.3.

На сегодняшний день в гене *POMP* описана гомозиготная мутация – делеция нуклеотида с. –95 в 5'-нетранслируемой области (5'-НТО) и гетерозиготная мутация с нарушением рамки считывания [2, 8]. Описано также сочетание мутаций POMP и MCM3AP, приводящее к нарушению репарации и сигнальных механизмов ДНК у ребенка с В-клеточным иммунодефицитом [9].

Делеция с. –95 приводит к линейному кератозу с врожденным ихтиозом и склерозирующей кератодермией (*keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing keratoderma* – KLiCK-синдром). Мутация реализуется с потерей функции (*loss-of-function* – LOF) и приводит к резкому снижению числа протеасом во внешних слоях эпидермиса. Из двух вариантов транскриптов POMP – с короткой 5'-НТО (81 нуклеотид) и длинной 5'-НТО (181 нуклеотид)

во внешних слоях эпидермиса преобладает транскрипт с длиной 5'-НТО. Поскольку выпадает нуклеотид с. -95, эта мутация затрагивает именно транскрипты с длиной 5'-НТО. Таким образом, UPR возникает во внешних слоях эпидермиса, в терминальной дифференцировке которого протеасомы принимают значительное участие, что приводит к симптомам KLiCK. Это было подтверждено в эксперименте, моделирующем KLiCK с помощью подавления экспрессии POMP siRNA [7, 8].

В отличие от сравнительно легко клинически протекающего KLiCK-синдрома, PRAAS2 носит системный характер. Это аутосомно-доминантное заболевание с началом в грудном возрасте, с выраженным нейтрофильным дерматитом, аутовоспалительными и аутоиммунными проявлениями.

В июле 2018 года *C. Poli* и *F. Ebstein* описали двух мальчиков из неродственных семей с мутацией в гене *POMP* [2]. На второй неделе жизни у этих пациентов были обнаружены диффузные папуло-эритематозные участки на коже лица, туловища и конечностей с последующим развитием участков некротизации и рубцевания. При биопсии кожи была выявлена нейтрофильная инфильтрация, соответствующая нейтрофильному дерматозу. У одного из пациентов обнаружили тромботическую васкулопатию с васкулярным фибриноидным некрозом [2]. Оба пациента были подвержены рецидивирующим вирусным и бактериальным инфекциям, особенно дыхательных путей, с эпизодами лихорадки. У одного из них развилась диссеминированная микобактериальная инфекция, у другого – рецидивирующая вирусная инфекция и инфекция *Pneumocystis jiroveci* [2].

Иммунологическое обследование показало высокий общий уровень Т-клеток с низкой долей CD8+ клеток и высокой долей CD4+ клеток, большинство из которых имело наивный фенотип. Число В-клеток изначально было низким, однако затем обнаружили небольшое количество В-клеток с преобладанием фенотипа клеток памяти, повышенной продукцией IgA, IgE, и IgG (таблица 1).

У обоих пациентов был отмечен высокий уровень циркулирующих аутоантител (антинуклеарные

антитела, анти-β2 гликопротеин, антитела к тиреоглобулину); у одного была положительная прямая проба Кумбса; оба страдали циклической тромбоцитопенией. У обоих пациентов выявили гетерозиготные мутации *POMP*, приводящие к сдвигу рамки считывания, что явилось причиной появления нон-сенс-кодона и преждевременной терминации трансляции: с.342_348delinsACC с появлением преждевременного стоп-кодона p.Phe114Leufs*18 – у пациента А и с.334_335delAT, также приводящей к появлению стоп-кодона p.Ile112Trpfs*3, – у пациента В.

При анализе обоих случаев обнаружены следующие закономерности: PRAAS2 характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования; гетерозиготная мутация нарушения рамки считывания *POMP* приводит к синтезу усеченного белка, вследствие чего происходит нарушение образования 20s протеасомы. В клеточных линиях, полученных от обоих пациентов, обнаружили нарушенную сборку протеасом со снижением количества 20S протеасом, снижением включения в сборку субъединиц протеасом и повышением уровня протеасомальных прекурсорных комплексов.

Получены также доказательства накопления убиквитин-модифицированных белков, которые должны быть подвергнуты протеасомной деградации. Это привело к ЭР-стрессу и активации UPR. Кроме того, и гематопозитические, и негематопозитические клетки обоих пациентов показали 4-кратный рост экспрессии генов, индуцируемых интерфероном I типа.

Представляем клинический случай PRAAS2 у пациента в возрасте 5 месяцев, проходившего лечение в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ) в 2017 году. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фото ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Клиническое наблюдение

Мальчик, 5 месяцев, родился в срок с нормальными весо-ростовыми показателями. Состояние после рождения расценено как тяжелое в связи с развитием у пациента дыхательной недостаточности, микроциркуляторных нарушений, тромбоцитопении до $119 \times 10^9/\text{л}$. На 23-и сутки жизни на коже туловища, лица, конечностей стали появляться васкулитоподобные элементы сыпи с некротизированным участком в центре. Лабораторно отмечены признаки анемии (Hb – до 82 г/л), лейкоцитоза – до $26,4 \times 10^9/\text{л}$, усугубление тромбоцитопении – до $26 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) – до 11,48 мг/л (норма 0–5 мг/л). Пациент получал антибактериальную, инфузионную, антитромботическую (гепарин) терапию – без эффекта. На фоне

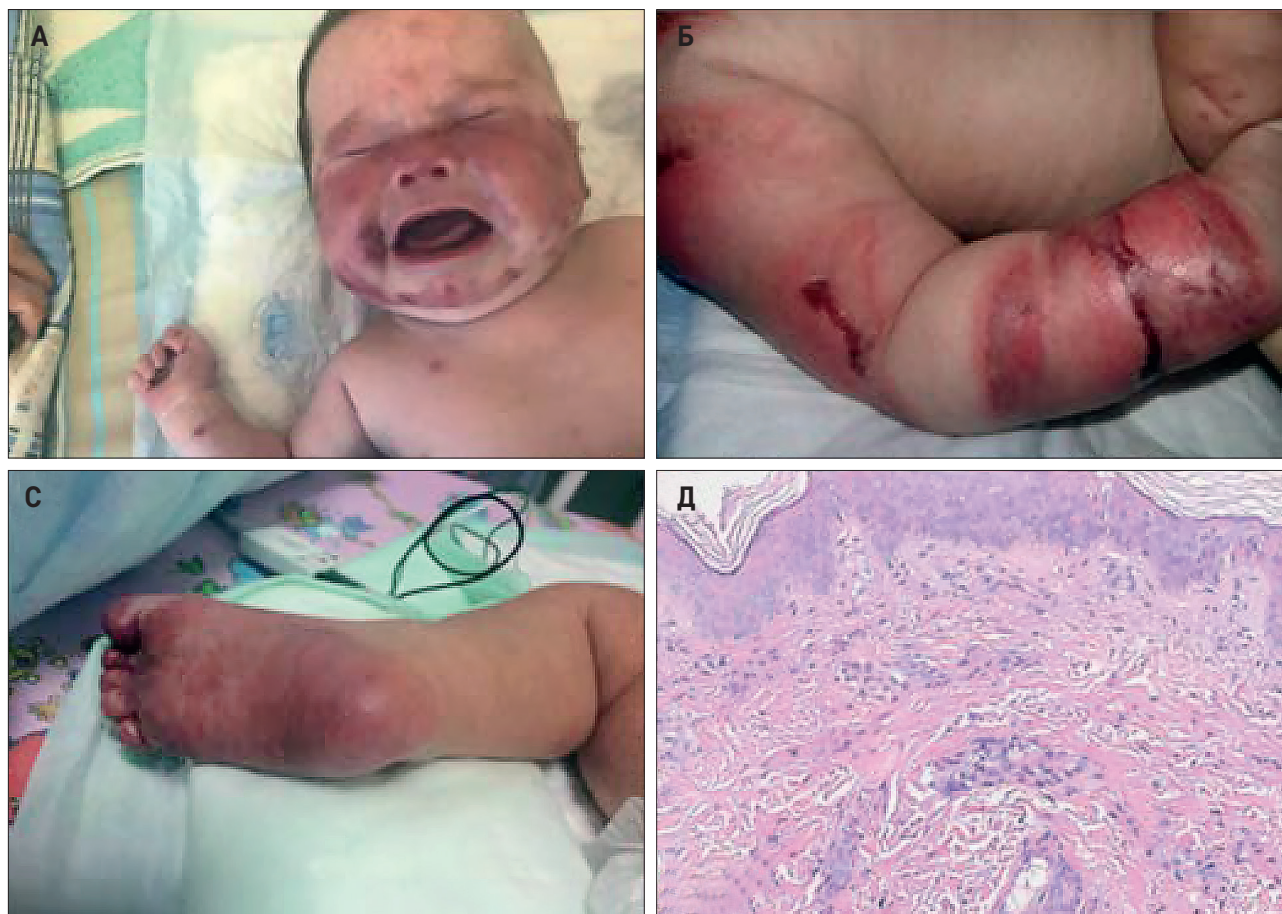
Таблица 1

Концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови у пациентов А. и В. [2]

Иммуноглобулин	мг/дл	Пациент А.	Пациент В.
IgG	400–2200	320–2200	530–1100
IgA	170–1450	150–1870	10–120
IgM	20–130	12–180	40–190
IgE	50–300	190–13900	0–100

Рисунок

Внешний вид пациента с PRAAS2: **А, Б** – эритематозные пятна сливного характера багрово-синюшного цвета с геморрагическими проявлениями; **С** – подошвенный капиллярит; **Д** – гистологическая картина биопсии кожи – неспецифический васкулит (фотографии ребенка предоставлены с согласия родителей)



глюкокортикостероидной терапии отмечен непродолжительный положительный эффект. В возрасте 5 месяцев – распространенный кожный синдром в виде эритематозных пятен, гепатоспленомегалия, лихорадки до фебрильных цифр. Лабораторно сохранялись признаки тромбоцитопении до $89 \times 10^9/\text{л}$, увеличение показателя СРБ до 82 мг/л; отмечено также увеличение показателя IgG до 33 г/л. По данным МРТ выявлены очаговые перивентрикулярные изменения белого вещества головного мозга.

Ребенок был госпитализирован в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При поступлении обращал на себя внимание распространенный кожный синдром (эритематозные пятна, корочки по всему телу), гепатоспленомегалия (рисунок 1 А, Б, С). Выполнено комплексное обследование, включая пункцию костного мозга (бластоз – 5%; признаков гемофагоцитоза нет), цитогенетическое исследование костного мозга (нормальный мужской кариотип), биопсию кожи (неспецифические изменения, в том числе кожный фиброз, субэпидермальная и периваскулярная хроническая воспалительная инфильтрация; воспалительный инфильтрат представлен гистиоцитами в сопровождении одиночных тучных клеток; рисунок 1 Д). По данным

иммунологического обследования выявлены гипергаммаглобулинемия (IgG – 26,3 г/л), снижение TREC (до 640×10^5), отсутствие аутоантител. В гемограмме: снижение тромбоцитов – до $9 \times 10^9/\text{л}$, а также повышение СРБ – до 184,2 мг/л (таблицы 2, 3).

Таблица 2

Лабораторные данные пациента

Показатель	Значение	Норма
Гемоглобин, г/л	46	110–140
Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$	1,47	3,5–4,8
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	0,28	5,5–12,5
Тромбоциты $\times 10^9/\text{л}$	9	180–400
СРБ, мг/л	184,2	0–5
Ферритин, мкг/л	15050,9	10–60
IgG, г/л	26,3	3,2–12,8
IgM, г/л	2,93	0,4–0,8
IgA, г/л	2,04	0,1–0,4
IgE, Ед/мл	86,1	0–30
Аутоантитела	Отр.	Отр.
TREC $\times 10^5/\text{л}$	640	1300–14000

Таблица 3
Иммунофенотипирование лейкоцитов

Субпопуляция	Значение	Норма
CD3, %	61,8	66–76
CD3+	2,137	1,4–2
CD3+/CD4+, %	36,2	33–41
CD3+/CD4+	1,2518	0,7–1,1
CD3+/CD8+, %	23,2	27–35
CD3+/CD8+	0,8023	0,6–0,9
CD3+/TcRab+, %	58,4	60,8 – 80,2
CD3+/TcRab+	2,019	0,924–1,964
CD3+/TcRgd+/CD8-CD4-, %	2,5	1,8–7,4
CD3+/TcRgd+/CD8-CD4-	0,086	0,022–0,115
CD3+/TcRab+/CD8-/CD4-, %	0,93	
CD3+/TcRab+/CD8-/CD4-	0,0322	
CD3+/CD16+/CD56+, %	4,3	0–10
CD3+/CD16+/CD56+	0,1487	0–0
CD3+/HLADR+, %	5,1	3–13
CD3+/HLADR+	0,1764	0–0
CD3+/CD25+, %	8,8	0–0
CD3+/CD25+	0,1881	0–0
CD19+, %	23,2	12–22
CD19+	0,8023	0,3–0,5
CD19+CD20+CD27+IgD+, %	1,51	
CD19+CD20+CD27+IgD+	0,052	
CD19+CD20+CD27+IgD-, %	1,83	
CD19+CD20+CD27+IgD-	0,063	
CD19+CD20+CD27-IgD+, %	21,2	
CD19+CD20+CD27-IgD+	0,733	
CD45RA+CD3+CD4+, %	16,2	20–40
CD45RA+CD3+CD4+	0,56	0,272–1,123
CD45RO+CD3+CD4+, %	13,1	5–25
CD45RO+CD3+CD4+	0,453	0,068–0,702
CD3-/CD16+/CD56+, %	14,3	10,6–22,4
CD3-/CD16+/CD56+	0,4945	0,257–0,619
CD3-/HLADR+, %	26	5–20
CD3-/HLADR+	0,8991	0,06–0,6
CD45RA+CD3+CD8+, %	18,82	
CD45RA+CD3+CD8+	0,651	
CD45RA+CD3+CD8+, %	5,59	
CD45RA+CD3+CD8+	0,193	
WBC	7,22	4,8–8
Lym, %	47,9	36–43
Lym	3,458	1,2–3
CD4:CD8	1,56	1,1–1,4

Иницирована комбинированная антибактериальная, противогрибковая, инфузионная терапия, ГКС (дексаметазон), ВВИГ, антицитокиновая терапия ингибитором ИЛ6, ИЛ1 – без значимого эффекта. Ребенок оставался высоко трансфузионно-зависим. В динамике были отмечены нарастание ферритина до 15050,9 мкг/л (норма 10–60 мкг/л), панцитопения (таблица 4).

Таблица 4
Показатели крови в динамике

Показатель	При поступлении	В динамике	Норма
Гемоглобин, г/л	72	46	110–140
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	2,78	1,47	3,5–4,8
Лейкоциты $\times 10^9/л$	9,15	0,28	5,5–12,5
Тромбоциты $\times 10^9/л$	25	9	180–400
СРБ, мг/л	40,7	184,2	0–5
Ферритин, мкг/л	1843,4	15050,9	10–60

В связи с прогрессией дыхательной недостаточности ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения искусственной вентиляции легких. Однако, несмотря на проводимые лечебные мероприятия, в состоянии ребенка наблюдалась отрицательная динамика: дыхательная и почечная недостаточность вплоть до анурии и печеночной недостаточности с коагулопатией; внутричерепные, легочные кровоизлияния. На фоне прогрессии декомпенсированной полиорганной недостаточности у мальчика произошла остановка сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия оказались неэффективными, констатирована смерть ребенка [9].

По результатам проведенного постмортально секвенирования ДНК (панель «Полный экзом TruSeq DNA Exome») в гене *POMP* в 5 экзоне обнаружена делеция одного нуклеотида с.335delT в гетерозиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания и появлению преждевременного терминирующего кодона p.L112fs. Для подтверждения патогенности обнаруженного в гене *POMP*-варианта проведено секвенирование ДНК крови обоих родителей. В крови матери и отца ребенка данная мутация не обнаружена, а значит, можно сделать вывод о том, что мутация у данного ребенка была спонтанной (*de novo*).

PRAAS2 – крайне редкая патология, манифестирующая в раннем детском возрасте, имеющая тяжелые клинические и лабораторные проявления и неблагоприятный прогноз. Благодаря развитию лабораторных методов диагностики и секвенирования, а также повышенному интересу специалистов различных областей вероятность своевременной диагностики такого редкого и тяжелого заболевания возрастает, что способствует улучшению прогноза и течения самого заболевания.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

А.Ю. Щербина, профессор, заведующая отделением иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

PRAAS2 – новый, до конца не изученный синдром из группы протеасом-ассоциированных аутовоспалительных заболеваний. Ранее описанные протеасом-ассоциированные синдромы – PRAAS1, PRAAS3, PRAAS4 – имеют общие клинические и лабораторные признаки: липодистрофия, деформирующий артрит, лихорадка, повышение острофазовых белков крови, тромбоцитоз, лейкоцитоз и др. Клинические и лабораторные проявления PRAAS2 значимо отличаются от описанных ранее синдромов этой группы: прогрессирующий васкулит, панцитопения, признаки иммунодефицита, что затрудняет верификацию диагноза на начальных этапах. Молекулярно-генетическое исследование в рамках полноэкзомного секвенирования с учетом редкости данной патологии (в мировой практике описаны только три случая с PRAAS2) могут способствовать более ранней диагностике. Функциональным тестом на начальных диагностических этапах может быть определение уровня стимулированных интерфероном генов (ISG), что лежит в основе развития указанного выше симптомоком-

плекса. Определение повышенного синтеза интерферонов I типа даст диагностическое и терапевтическое направление, сократит время на постановку диагноза. Внедрение данного лабораторного метода в практику приоритетно для клиник, ведущих пациентов с аутовоспалительными синдромами.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Victorova E.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2427-1417>

Zaharova V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5949-5317>

Burlakov V.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1267-9957>

Rodina J.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Kuzmenko N.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1669-8621>

Raykina E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Kozlova A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2869-6535>

Литература

1. Федоров Е.С. Протеасомные болезни – новый раздел аутовоспалительной патологии. Современная ревматология 2013; (4): 38–46.
2. Poli M.C., Ebstein F., Nicholas S.K., de Guzman M.M., Forbes L.R., Chinn I.K., et al. Heterozygous truncating variants in POMP escape nonsense-mediated decay and cause a unique immune dysregulatory syndrome. Am J Hum Genet 2018; 102: 1126–42.
3. Brehm A., Liu Y., Sheikh A., Marrero B., Omoyinmi E., Zhou Q., et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. J Clin Invest 2015; 125: 4196–211. Note: Erratum: J Clin Invest 2016; 126: 795 only.
4. De Jesus A.A., Brehm A., Van-Tries R., Pillet P., Parentelli A.S., Montealegre Sanchez G.A., et al. Novel proteasome assembly chaperone mutations in PSMG2/PAC2 cause the autoinflammatory interferonopathy CANDLE/PRAAS4. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2019 Jan.
5. Цимоха А.С. Протеасомы: участие в клеточных процессах. Цитология 2010; 52 (4): 271–300.
6. Абрамова Е.Б., Шарова Н.П., Карпов В.Л. Протеасома: разрушать, чтобы жить. Молекулярная биология 2002; 36 (5): 761–76.
7. Dahlqvist J., Törmä H., Badhai J., Dahl N. siRNA silencing of proteasome maturation protein (POMP) activates the unfolded protein response and constitutes a model for KLiCK genodermatosis. PLoS One 2012; 7 (1): e29471. Doi: 10.1371/journal.pone.0029471. Epub 2012 Jan 3.
8. Dahlqvist J., Klar J., Tiwari N., Schuster J., Torma H., Badhai J., et al. A single-nucleotide deletion in the POMP 5-prime UTR causes a transcriptional switch and altered epidermal proteasome distribution in KLiCK genodermatosis. Am J Hum Genet 2010; 86: 596–603. Note: Erratum: Am J Hum Genet 2010; 86: 655 only.
9. Gatz S.A., Salles D., Jacobsen E.M., Dörk T., Rausch T., Aydin S., et al. MCM3AP and POMP Mutations Cause a DNA-Repair and DNA-Damage-Signaling Defect in an Immunodeficient Child. Hum Mutat 2016 Mar; 37 (3): 257–68. Doi: 10.1002/humu.22939. Epub 2015 Dec 30.

Стероидная лекарственная катаракта у пациентов с гемобластозами

А.Б. Смирнова, Б.С. Першин, Н.В. Мякова

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

Контактная информация:

Смирнова Анна Борисовна,
врач-офтальмолог НМИЦ детской
гематологии, онкологии и иммуноло-
гии им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: anja03@yandex.ru

Современные технологии лечения детей с онкогематологическими заболеваниями позволили значительно повысить показатель выживаемости пациентов этой группы, актуализировав важность сохранения их качества жизни. Больше половины пациентов, получивших длительную стероидную и лучевую терапию, страдает катарактой, которая снижает остроту зрения. В обзоре приведен анализ литературы, описывающей закономерности развития катаракты у пациентов, получающих стероидную и лучевую терапию, результаты анатомо-физиологических и биохимических исследований хрусталика и изучения метаболических изменений внутриглазной жидкости, приводящих к развитию катаракты.

Ключевые слова: стероидная катаракта, детские онкогематологические заболевания

Смирнова А.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (2): 114–119.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-114-119

© 2019 by NMRC PHOI

Steroid cataract in patients with hemoblastosis

A.B. Smirnova, B.S. Pershin, N.V. Myakova

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

Correspondence:

Anna B. Smirnova, MD,
ophthalmologist, 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: anja03@yandex.ru

Modern technologies of treatment of children with oncohaematological diseases allowed to noticeably increase the survival indexes in this group of patients, enhancing the value of maintenance of their life quality. More than half of those who received long-term steroid and radiation treatment develop cataract that causes decrease in vision. In this review we represent data concerning mechanisms of cataract formation in patients after steroid and radiation treatment, results of anatomical, physiological and biochemical studies of the lens as well as metabolic changes in aqueous humor leading to cataract formation.

Key words: steroid cataract, children's oncohematological diseases

Smirnova A.B., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (2): 114–119.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-2-114-119

Онкогематологические заболевания (ОГЗ) – один из определяющих факторов инвалидизации детского населения, требующий решения сложных медицинских, медико-психологических, медико-социальных и экономических вопросов, обусловленных тяжестью и длительностью их течения [1–3]. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) занимает ведущее место в структуре онкогематологической патологии в детском и подростковом возрасте. На его долю приходится 20% всех злокачественных заболеваний и 85% всех лейкозий [4]. Успешная реализация современных технологий лечения детей с ОГЗ позволила значительно улучшить общую и безрецидивную выживаемость детей с данной патологией. Применение новых протоколов интенсивной химиотерапии комбинированного лечения позволило добиться 5-летней выживаемости детей при ОЛЛ в 70–80% случаев, при неходжкинских лимфомах – в 60–70%, при лимфогранулематозе – в 95%, при нефробласто-

ме – в 75%, при опухолях костей и мягких тканей – в 60–65%, при ретинобластоме – до 90%, при опухолях головного мозга (в зависимости от вида, локализации и распространенности) – от 25 до 60% случаев, что подтверждают данные отечественной и мировой литературы [5–12]. Клинические наблюдения свидетельствуют о токсичности длительного химиолучевого лечения, частых осложнениях и развитии сопутствующих заболеваний более чем у 80% детей [13]. Повышение выживаемости детей с ОГЗ делает актуальными реабилитационные мероприятия, которые должны проводиться на различных этапах наблюдения больного педиатром с целью достижения физического благополучия и нормального качества жизни [14, 15].

Терапия глюкокортикостероидами (ГКС) – один из основных методов лечения злокачественных заболеваний системы крови. При системном применении препараты этой группы способны вызывать

побочные эффекты со стороны органа зрения. Среди заболеваний глаза и его придаточного аппарата при терапии дексаметазоном, преднизолоном и гидрокортизоном самым распространенным осложнением является заднекапсулярная стероидная катаракта (СК) [16, 16]. Интерес к поиску механизмов развития СК как осложнению стероидной терапии при системных заболеваниях проявляли многие исследователи. Диагноз «катаракта» был поставлен 39% пациентов, получавших длительное лечение ГКС по поводу ревматоидного артрита, однако у них не было отмечено значительного снижения зрения [18]. Развитие билатеральной заднекапсулярной катаракты наблюдалось у пациентов с ревматоидным артритом, получавших ГКС, в 48% случаев [19]. Заднекапсулярную стероидную катаракту выявляют у 60% пациентов, перенесших трансплантацию почки и получающих стероидную терапию. Авторы отмечают, что степень помутнения хрусталика зависела от длительности и дозы получаемого преднизолона; необходимость хирургического лечения катаракты была всего лишь в одном случае среди всех обследованных [20].

Независимо друг от друга разные авторы установили возможность развития заднекапсулярной катаракты у детей с нефротическим синдромом на фоне длительного лечения ГКС. По данным этих исследований, СК может развиваться в 14–38% случаев, однако большая часть зафиксированных изменений не вызывала значительного снижения зрения и ухудшения качества жизни пациентов [21, 22]. При обследовании 95 детей, получавших длительную ГКС-терапию по поводу бронхиальной астмы и ювенильного хронического артрита, в 24% случаев выявлено помутнение задней капсулы хрусталика [23]. При исследовании воздействия ингаляционных ГКС у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких была определена зависимость риска СК от дозы флутиказона пропionato. Вероятность помутнения хрусталика варьировала от 16,24 до 39,6% [24].

В 2018 году опубликованы результаты наблюдения за развитием катаракты у пациентов с диагнозом «миодистрофия Дюшенна». По оценке исследователей, распространенность СК составила 22,4%, при этом первое обнаружение катаракты наблюдалось через $6,5 \pm 3,6$ года от начала ГКС-терапии, а хирургическое лечение катаракты было показано лишь 1,4% пациентов [25]. В 2018 году продемонстрирована зависимость вероятности помутнения хрусталика от дозы ГКС у пациентов с диагнозом «системная красная волчанка» [26].

Среди пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови катаракта – одно из самых распространенных осложнений, поражающих глазное яблоко. В исследовании 2017 года отмечено развитие катаракты у 19% пациентов, получавших

длительную ГКС-терапию (в течение 8,5 года) [27]. В мониторинге длительного применения пероральных ГКС выявлено, что наиболее подвержены офтальмологическим осложнениям пациенты, принимающие преднизолон в дозе более 5 мг в течение 1 месяца и дольше [28]. При этом отмечен не только дозозависимый эффект, но и скорость получения суммарной дозы препаратов: более быстрое развитие офтальмологических осложнений возможно при применении пульс-терапии ГКС, нежели при длительном приеме меньших доз. Авторы описывают зависимость «доза–ответ» с наибольшей распространенностью катаракты (39,6%) при применении флутиказона в дозе 501–1000 мкг/сут [24].

В исследовании 2018 года также был показан эффект зависимости сохранения прозрачности хрусталика от дозы препарата: выявлено, что применение преднизолона в дозе более 7,5 мг/сут увеличивает риск развития катаракты в 2 раза по сравнению с применением более низких доз [26]. Средняя кумулятивная доза ГКС у пациентов с катарактой составляла 338,4 мг/кг, а длительность применения – 58 недель, что привело к образованию заднего субкапсулярного помутнения хрусталика у 26,8% обследованных [29]. Развитие катаракты наблюдалось также у 22,4% пациентов, получавших ГКС длительно – в течение $6,5 \pm 3,6$ года [25]. Многие авторы отмечают важность правильного подбора дозы препарата, поскольку при нерациональной терапии риск развития СК увеличивается с 18 до 47% [30].

Анализируя работы, посвященные риску развития катаракты у пациентов с гемобластозами, необходимо учитывать, что многие из них получают не только ГКС, но и лучевую терапию, которая сама по себе является причиной помутнения хрусталика. Выявлен высокий риск развития катаракты при лучевой нагрузке более 8 Гр у детей, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [31]. В исследованиях, направленных на изучение отсроченных осложнений лечения гемобластов, авторы отмечают, что наибольший риск развития катаракты был связан с лучевой терапией: лучевая нагрузка составляла от 10,9 до 60% в зависимости от режима и суммарной дозы облучения [32, 33].

С 1995 года в течение 2–18 лет проводилось наблюдение за пациентами после ТГСК. Максимальный риск развития катаракты выявлен у пациентов, перенесших однократное общее облучение тела в дозе 12 Гр и выше. При этом ГКС-терапия после ТГСК рассматривалась как самостоятельный фактор, способствующий помутнению волокон хрусталика [34].

В исследовании 1993 года катаракту выявили у 62% пациентов, перенесших ТГСК. Авторы выдвинули теорию синергичной связи лучевой нагрузки до

трансплантации и ГКС-терапии после трансплантации [35]. В результате наблюдения за пациентами с апластической анемией и гемобластомами, перенесшими ТГСК, было предположено, что максимальный риск развития катаракты связан с лучевой нагрузкой (до 15,75 Гр), а также с длительным применением ГКС-терапии на фоне хронической болезни «трансплантат против хозяина» [36]. В исследовании 1985 года, проведенном с участием 37 детей с ОЛЛ, выявлено наличие задней субкапсулярной катаракты в 32% случаев, однако следует обратить внимание, что обследуемые пациенты перенесли не только ГКС-терапию, но и краниальное облучение [37]. В 1993 году было выявлено развитие СК у 23% детей, перенесших ТГСК по поводу острого лейкоза и апластической анемии [38].

Исследование, проведенное с участием 271 пациента, перенесшего ТГСК, показало, что в зависимости от режима кондиционирования развитие катаракты наблюдалось в 41,7% случаев использования схемы с фракционным облучением тела и у 12,5% пациентов, получавших бусульфан без облучения. За 20 лет наблюдения число случаев возникновения катаракты в группе с облучением увеличивалось до 78% без достижения «плато» по данному параметру. Высокая кумулятивная доза ГКС, по мнению авторов, стала кофактором, увеличивающим риск развития катаракты [39].

Хрусталик – изолированная структура; он отделен от окружающих его тканей глаза собственной капсулой и не имеет естественного кровотока, поэтому его трофика обеспечивается диффузией с внутриглазной жидкостью. Анатомо-физиологические особенности хрусталика легли в основу теории биохимических изменений внутриглазной жидкости, приводящих к развитию катаракты. В 1984 году было проведено исследование по изучению биохимических процессов, происходящих в хрусталике. В результате выдвинуто предположение о зависимости изменения состава клеточных мембран хрусталика от химического воздействия. Установлено, в частности, что концентрация фосфолипидов в хрусталике была больше, чем холестерина, сложных эфиров холестерина и других нейтральных липидов. С возрастом и на фоне развития катаракты отметили заметное снижение содержания фосфолипидов в мембранах, при этом холестерин достигал примерно 40% общего количества липидов. Был предположен патологический механизм, при котором агрегация растворимых белков, их связь с мембранами клеток и волокнами хрусталика, а также изменение мембранной функции вследствие потери фосфолипидов ведут к потере прозрачности хрусталика [40].

В 1987 году опубликованы результаты исследования воздействия ГКС на животной модели. В эксперименте отмечено значительное снижение числа не-

протеинсульфгидрильных (-SH) групп и аскорбиновой кислоты в хрусталике и водянистой влаге. Заподозрен механизм стероид-индуцированного повреждения белков кристаллинов, входящих в состав хрусталика, поддерживающих его структуру и прозрачность, что приводит к открытию -SH групп с последующим увеличением восприимчивости к окислению. Авторы предположили, что уменьшение содержания аскорбиновой кислоты отражало эффект нарушения глутатионовой системы, отвечающей за транспорт аминокислот, а защитное действие, оказываемое витамином Е и аскорбиновой кислотой, достигается путем противодействия этому окислению [41].

В 1994 году проведен ряд исследований на животной модели (куриных эмбрионах). С помощью электронной микроскопии исследовали зоны помутнения хрусталиков и обнаружили множественные вакуоли разных размеров, возникающих в межклеточном пространстве между волокнами хрусталика вокруг его ядра, которые приводили к снижению прозрачности изучаемой среды [42]. В 2002 году предположен механизм образования катаракты, вызванной ГКС, на той же животной модели – куриных эмбрионах, обработанных различными гормональными препаратами, такими как андроген, эстроген и минералокортикоиды, а также глюкокортикостероиды. Изучали действие ГКС-препаратов как в клеточной культуре, так и при системном применении; в обоих случаях оценивали прозрачность хрусталиков. В результате установлено, что метилтестостерон (андроген), эстрадиол и этинилэстрадиол (эстроген), прогестерон и 19-нор-этистерон (прогестин) не вызывали образования катаракты при системном применении, в отличие от дексаметазона и гидрокортизона. В изолированной культуре клеток хрусталика цыпленка волокна могли стать непрозрачными в присутствии тестостерона, эстрадиола и альдостерона, а также дексаметазона и гидрокортизона в аналогичной дозе ($> 3 \times 10^{-5}$ моль/л) [43]. В 2001 году в эксперименте на кроликах подтвердили метаболические изменения хрусталика, вызванные длительным местным лечением дексаметазоном. Авторы выявили снижение содержания глутатионсульфата и мио-инозита, что привело к ингибированию глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и последующему повышению концентрации метаболитов глюкозы. Эти наблюдения легли в основу теории механизма стероид-индуцированного помутнения хрусталика [44].

В 2008 году был показан эффект апоптоза в клетках хрусталика при применении дексаметазона. Низкие дозы этого препарата (0,1 мкМ) приводили к увеличению пролиферации эпителиальных клеток хрусталика (ЭКХ). Степень апоптоза была выше в ЭКХ, подвергшихся воздействию 1; 10 и 100 мкМ

дексаметазона, что отразилось на морфологии ядер клеток. Апоптоз был также подтвержден измерением активации фермента каспазы-3. Авторы предложили теорию проапоптотического действия дексаметазона не через глюкокортикоидный рецептор. Низкие дозы дексаметазона вызывают умеренное увеличение пролиферации культивируемых ЭКХ, а более высокие его концентрации приводят к дозозависимому увеличению апоптоза [45].

В исследовании 2011 года показано, что изменение относительного содержания кристаллинов значительно меняет свойства волокон хрусталика, подвергнутых воздействию дексаметазона. Постепенно уменьшающийся нативный α -кристаллин, пониженная экспрессия β -, $\beta A1$ -, $\beta A4$ - и $\beta B1$ могли способствовать дегидратации, повышению растворимости и уменьшению прозрачности исследуемой среды. Таким образом, по мнению авторов, множественные кристаллины могут быть уязвимы к действию ГКС, что ведет к помутнению волокон хрусталика [46].

В 2013 году *C. Wang* и соавт. в исследовании на крысах показали, что в присутствии фактора роста фибробластов-2 (ФРФ2) дексаметазон способствовал пролиферации клеток, покрытию задней капсулы и ингибировал удлинение клеток [47].

В 2014 году выдвинуто предположение о том, что помутнение хрусталика способен вызывать десмостерол (E2012) – предшественник холестерина. В своем исследовании авторы связали это с длительным повышением лентикулярного десмостерола (24-дигидрохолестерина), конечного предшественника холестерина, и снижением лентикулярного холестерина. Исследования *in vitro* показали, что E2012 ингибирует 3β -гидроксистерол-24-редуктазу на заключительном этапе биосинтеза холестерина. При образовании катаракты лентикулярная концентрация E2012 *in vivo* после 13-недельной экспозиции была значительно выше, чем при ингибировании *in vitro*. Повышение десмостерола и снижение содержания холестерина также наблюдались в печени, плазме и предшествовали таковым в хрусталике. Эти результаты пока-

зали, что E2012 индуцирует катаракту у крыс путем ингибирования 3β -гидроксистерол-24-редуктазы на заключительном этапе синтеза холестерина с соответствующим повышением десмостерола в хрусталике. Этим изменениям предшествуют изменения десмостерола, которые могут служить прогностическим биомаркером помутнения лентикулярной ткани [48].

ВЫВОДЫ

Суммируя приведенные данные литературы, можно предположить, что повышение концентрации ГКС во внутриглазной жидкости приводит к изменению окислительно-восстановительных процессов в хрусталике и является катализатором апоптоза ЭКХ, приводя к его помутнению. Результаты проведенных исследований по изучению биохимических изменений, приводящих к уменьшению прозрачности хрусталика, позволяют предположить, что у пациентов с гемобластомами происходит ряд метаболических изменений во внутриглазной жидкости и хрусталике. Это явление, возможно, связано как с глюкокортикостероидной и лучевой терапией, так и с биохимическим атипизмом опухолевых клеток, циркулирующих в кровотоке. Механизм развития катаракты у этой группы пациентов до сих пор остается дискуссионным. Изучение этого вопроса – актуальная задача, решение которой позволит выявить факторы риска помутнения хрусталика у пациентов с гемобластомами, что особенно важно в педиатрической практике.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Smirnova A.B. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-3585-7595>

Pershin B.S. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-6481-8608>

Myakova N.V. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

1. Румянцев А.Г., Панков Д.Д. Актуальные проблемы подростковой медицины. – М., 2002; 375 с.
2. Ткаченко И.В., Бородин И.Д., Коняхина Ю.А., Румянцев А.Г. Медико-социальные особенности адаптации семьи с ребенком, страдающим онкологическим заболеванием. Материалы IV Съезда детских онкологов и онкогематологов России с международным участием «Настоящее и будущее детской онкологии». – М.: 2008; 154–5.
3. Масчан М.А., Мякова Н.В. Острый лимфобластный лейкоз у детей. Онкогематология, 2006; 2 (1): 50–63.
4. Stiller C.A., Kroll M.E., Boyle P.J., Feng Z. Population mixing, socioeconomic status and incidence of childhood leukaemia in England and Wales: analysis by census ward. Br J Cancer 2008; 98 (5): 1006–11.
5. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочаева Е.В., Флейшман Е.В., Алейникова О.В., Наседкина Т.В. и др. Долгосрочные результаты комбинированного лечения острого промиелоцитарного лейкоза у детей и подростков с использованием генно-направленной терапии. Терапевтический архив 2007; 7: 26–30.
6. Варфоломеева С.П., Добренков К.В. Саркомы мягких тканей. Гематология/онкология детского возраста (Под общ.

- ред. А.Г. Румянцева, Е.В. Самочатовой). – М.: 2004: 635–52.
7. Nakata K., Ito Y., Magadi W., Bonaventure A., Stiller C.A., Katanoda K., et al. Childhood cancer incidence and survival in Japan and England: A population-based study (1993–2010). *Cancer Sci* 2018; 109 (2): 422–34.
 8. Ткаченко И.В., Бородина И.Д. Оценка влияния заболевания на качество жизни детей с онкогематологическими заболеваниями. *Вестник Российского государственного медицинского университета* 2008; 4: 155–6.
 9. Phelps H.M., Kaviani S., Borinstein S.C., Lovvorn H.N. 3rd. Biological Drivers of Wilms Tumor Prognosis and Treatment. *Children (Basel)* 2018; 5 (11): 145.
 10. Peña-Hernandez A., Ortiz R., Garrido C., Gomez-Garcia W., Fuentes-Alabi S., Martinez R., et al. Outcome of pediatric non-Hodgkin lymphoma in Central America: A report of the Association of Pediatric Hematology Oncology of Central America (AHOPCA). *Pediatr Blood Cancer* 2019 Jan 24: e27621.
 11. Maxwell R., Luksik A.S., Garzon-Muvdi T., Yang W., Huang J., Bettegowda C., et al. Population-based Study Determining Predictors of Cancer-Specific Mortality and Survival in Pediatric High-grade Brainstem Glioma. *World Neurosurg* 2018 Nov; 119: e1006–e1015.
 12. Al Ali A., Kletke S., Gallie B., Lam W.C. Retinoblastoma for Pediatric Ophthalmologists. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2018; 7 (3): 160–8.
 13. Досимов Ж.Б., Желудкова О.И., Бородина И.Д. и др. Физическое развитие детей с острым лимфобластным лейкозом в ремиссии. Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» – М., 2004; 653.
 14. Бородина И.Д., Желудкова О.Г., Филиппова Н.Е., Бухны А.Ф. Комплексная реабилитация детей в ремиссии острого лимфобластного лейкоза в условиях санатория. *Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2003; 2 (1): 31–5.
 15. Ткаченко И.В., Бородина И.Д., Цейтлин Г.Я., Румянцев А.Г. Качество жизни как основа реабилитационных программ в детской онкологии. Материалы сборника научных трудов «Союз опыта и молодости в науке и практике здравоохранения» – Тверь: РИЦ ТГМА; 2009: 241–52.
 16. Fardet L., Hanslik T., Blanchon T., Perdoncini-Roux A., Kettaneh A., Tiev K.P., et al. Long-term systemic corticosteroid-therapy associated measures: description of the French internal medicine physicians' practices. *Rev Med Interne* 2008; 29 (12): 975–80.
 17. Movahedi M., Costello R., Lunt M., Pye S.R., Sergeant J.C., Dixon W.G. Oral glucocorticoid therapy and all-cause and cause-specific mortality in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *Eur J Epidemiol* 2016; 31 (10): 1045–55.
 18. Black R.L., Oglesby R.B., Sallmann L., Bunim J.J. Posterior Subcapsular Cataracts Induced by Corticosteroids in Patients with Rheumatoid Arthritis. *JAMA* 1960; 174 (2): 166–71.
 19. Crews S.J. Posterior Subcapsular Lens Opacities in Patients on Long-term Corticosteroid Therapy. *Br Med J* 1963; 1 (5346): 1644–7.
 20. Fine R.N., Offner G., Wilson W.A., Mickey M.R., Pennisi A.F., Malekzadeh M.H. Posterior subcapsular cataracts: posttransplantation in children. *Ann Surg* 1975; 182 (5): 585–9.
 21. Brocklebank J.T., Harcourt R.B., Meadow S.R. Corticosteroid-induced cataracts in idiopathic nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1982; 57 (1): 30–4.
 22. Limaye S.R., Pillai S., Tina L.U. Relationship of steroid dose to degree of posterior subcapsular cataracts in nephrotic syndrome. *Ann Ophthalmol* 1988; 20 (6): 225–7.
 23. Krásný J., Kozáková V., Odehnal M. Steroid cataracts in children. *Cesk Pediatr* 1992; 47 (6): 334–7.
 24. Nath T., Roy S.S., Kumar H., Agrawal R., Kumar S., Satsangi S.K. Prevalence of Steroid-Induced Cataract and Glaucoma in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Attending a Tertiary Care Center in India. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017; 6 (1): 28–32.
 25. Rice M.L., Wong B., Horn P.S., Yang M.B. Cataract development associated with long-term glucocorticoid therapy in Duchenne muscular dystrophy patients. *J AAPOS* 2018; 22 (3): 192–6.
 26. Davidson J.E., Fu Q., Rao S., Magder L.S., Petri M. Quantifying the burden of steroid-related damage in SLE in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med* 2018; 14: 5 (1).
 27. Wong B.L., Rybalsky I., Shellenbarger K.C., Tian C., McMahon M.A., Rutter M.M., et al. Long-Term Outcome of Interdisciplinary Management of Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Receiving Daily Glucocorticoid Treatment. *J Pediatr* 2017; 182: 296–303.
 28. Mundell L., Lindemann R., Douglas J. Monitoring long-term oral corticosteroids. *BMJ Open Qual* 2017; 6 (2): e000209.
 29. Gaur S., Joseph M., Nityanandam S., Subramanian S., Koshy A.S., Vasudevan A., Phadke K.D., Iyengar A. Ocular complications in children with nephrotic syndrome on long term oral steroids. *Indian J Pediatr* 2014; 81 (7): 680–3.
 30. Agrawal V., Devpura K., Mishra L., Agarwal S. Study on Steroid Induced Ocular Findings in Children with Nephrotic Syndrome. *J Clin Diagn Res* 2017; 11 (3): SC05–SC06.
 31. Calissendorff B., Bolme P., el Azazi M. The development of cataract in children as a late side-effect of bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7 (6): 427–9.
 32. Belkacemi Y., Labopin M., Vernant J.P., Prentice H.G., Tichelli A., Schattenberg A., et al. Cataracts after total body irradiation and bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in complete remission: a study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41 (3): 659–68.
 33. Belkacemi Y., Ozsahin M., Pène F., Rio B., Laporte J.P., Leblond V., et al. Cataractogenesis after total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35 (1): 53–60.
 34. Benyunes M.C., Sullivan K.M., Deeg H.J., Mori M., Meyer W., Fisher L., et al. Cataracts after bone marrow transplantation: long-term follow-up of

- adults treated with fractionated total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32 (3): 661–70.
35. Bautista Juanes J.A., Theischen M., Beelen D.W., Pauleikhoff D., Koch J.M., Waubke T.N., Wessing A. Ocular complications of long-term survival of bone marrow transplantation. A prospective study with 21 patients. *Klin Monbl Augenheilkd* 1993; 202 (2): 110–5.
 36. Deeg H.J., Flournoy N., Sullivan K.M., Sheehan K., Buckner C.D., Sanders J.E., et al. Cataracts after total body irradiation and marrow transplantation: a sparing effect of dose fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984; 10 (7): 957–64.
 37. Elliott A.J., Oakhill A., Goodman S. Cataracts in childhood leukaemia. *Br J Ophthalmol* 1985 Jun; 69 (6): 459–61.
 38. Calissendorff B.M., Bolme P. Cataract development and outcome of surgery in bone marrow transplanted children. *Br J Ophthalmol* 1993; 77 (1): 36–8.
 39. Horwitz M., Auquier P., Barlogis V., Contet A., Poiree M., Kanold J., et al. Incidence and risk factors for cataract after haematopoietic stem cell transplantation for childhood leukaemia: an LEA study. *Br J Haematol* 2015; 168: 518–25.
 40. Zigman S., Paxhia T., Marinetti G., Girsch S. Lipids of human lens fiber cell membranes. *Curr Eye Res* 1984; 3 (7): 887–96.
 41. Costagliola C., Iuliano G., Menzione M., Apponi-Battini G., Auricchio G. Effect of topical glucocorticoid administration on the protein and nonprotein sulfhydryl groups of the rabbit lens. *Ophthalmic Res* 1987; 19 (6): 351–6.
 42. Uga S., Nishigori H., Ishikawa S. Morphological study on glucocorticoid-induced cataract in developing chick embryo. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 32 (7): 415–20.
 43. Kosano H., Nishigori H. Steroid-induced cataract: other than in the whole animal system, in the lens culture system, androgens, estrogens and progestins as well as glucocorticoids produce a loss of transparency of the lens. *Dev Ophthalmol* 2002; 35: 161–8.
 44. Pescosolido N., Miccheli A., Manetti C., Iannetti G.D., Feher J., Cavallotti C. Metabolic changes in rabbit lens induced by treatment with dexamethasone. *Ophthalmic Res* 2001; 33 (2): 68–74.
 45. Petersen A., Carlsson T., Karlsson J.O., Jonhede S., Zetterberg M. Effects of dexamethasone on human lens epithelial cells in culture. *Mol Vis* 2008; 14: 1344–52.
 46. Wang L., Liu D., Liu P., Yu Y. Proteomics analysis of water insoluble-urea soluble crystallins from normal and dexamethasone exposed lens. *Mol Vis* 2011; 17: 3423–36. Epub 2011 Dec 28.
 47. Wang C., Dawes L.J., Liu Y., Wen L., Lovicu F.J., McAvoy J.W. Dexamethasone influences FGF-induced responses in lens epithelial explants and promotes the posterior capsule coverage that is a feature of glucocorticoid-induced cataract. *Experimental Eye Research* 2013; 111: 79–87.
 48. Nakano-Ito K., Fujikawa Y., Hihara T., Shinjo H., Kotani S., Suganuma A., et al. E2012-induced cataract and its predictive biomarkers. *Toxicol Sci* 2014; 137 (1): 249–58.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме). Все страницы пронумерованы.

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала.

2. На 1-й странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, его (их) полный адрес с указанием индекса.

Статью должны подписать все авторы. В конце статьи укажите контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов), с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 5 страниц; обзор литературы – не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статье должно быть приложено резюме на русском и английском языках: название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждений, содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме – до 1500 знаков с пробелами; количество ключевых слов – до 10.

4. Иллюстративный материал:

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;

- фотографии представляются в оригинале или электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);

- графики, схемы и рисунки – в формате EPS.Adobe Illustrator 7.0–10.0.

- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписуемыми подписями. Подписи к рисункам – на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписуемой подписи;

- все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название; все сокращения расшифрованы в примечании к таблице;

- ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- список ссылок приводится в порядке цитирования; все источники пронумерованы, их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи; ссылки на неопубликованные работы не допускаются;

- для каждого источника необходимо указать: фамилию и инициалы авторов (если авторов более 6, указываются первые 6 авторов, далее «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте);

- при ссылке на статьи из журналов указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы;

- при ссылке на монографии указывают полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

- при ссылке на авторефераты диссертаций указывают полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания;

- при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника;

- все ссылки на литературные источники печатают арабскими цифрами в квадратных скобках: например [5];

- количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательнее не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по электронной почте: journal@fnkc.ru

Бланк подписки по каталогу «Газеты. Журналы» агентства «Роспечать»

Абонемент		на журнал	12914 (индекс издания)								
		Количество комплектов:									
(наименование издания)											
на 2019 год по месяцам:											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес)											
Кому _____ (фамилия, инициалы)											
Доставочная карточка											
ПВ		место	литер	на журнал	12914 (индекс издания)						
(наименование издания)											
Стоимость	подписки доставки	_____ руб. _____ коп.	Количество комплектов:								
на 2019 год по месяцам:											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес)											
Кому _____ (фамилия, инициалы)											



Сепротин®

Протеин С человеческий для терапии молниеносной пурпуры и кумарин-индуцированного некроза кожи при врожденной недостаточности протеина С¹



- Быстрое повышение уровня протеина С¹
- Способствует разрешению клинических проявлений тромбообразования^{2,3,4}
- Контроль и профилактика тромботических осложнений^{1,3,4}

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата СЕПРОТИН®

Регистрационный номер: ЛС-002446

Международное непатентованное или группировочное наименование: протеин С человеческий

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Фармакотерапевтическая группа: антигеморрагический препарат.

Код АТХ: B01AD12

Фармакологические свойства. Фармакодинамика. Протеин С – витамин К-зависимый антикоагулянтный гликопротеин, который синтезируется в печени. После активации комплексом тромбин/тромбомодулин на поверхности эндотелия сосудов протеин С превращается в активированный протеин С (activated protein C-APC). APC – сериновая протеаза, обладающая мощным антикоагулянтным действием, особенно в присутствии протеина S. Действие APC связано с инактивацией активированных V и VIII факторов свертывания, что приводит к уменьшению образования тромбина. APC обладает также профибринолитическим действием.

Показания к применению. Препарат Сепротин показан при молниеносной пурпуре и кумарин-индуцированном некрозе кожи у пациентов с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С. Кроме того, назначение препарата Сепротина с целью кратковременной профилактики показано пациентам с тяжелой врожденной недостаточностью протеина С в следующих случаях: при неизбежности хирургического или инвазивного вмешательства; в начале курса лечения производными кумарина; при недостаточной эффективности терапии только производными кумарина; при невозможности проведения курса лечения производными кумарина.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, а также к мышьяным белкам или к гепарину, за исключением случаев, когда необходимо лечение угрожающих жизни тромботических осложнений.

С осторожностью. Для пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью рекомендуется применять с осторожностью.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Польза от применения препарата Сепротин в периоды беременности и лактации должна быть сопоставлена с риском для матери и младенца, а его назначение возможно только в случае явной необходимости.

Способ применения и дозы. Доза, частота введения, длительность терапии препаратом Сепротин зависят от степени выраженности недостаточности протеина С, возраста пациента, его клинического состояния и уровня протеина С в плазме крови. Рекомендуемая начальная доза составляет от 60 до 80 МЕ/кг и позволяет определить интенсивность терапевтического ответа и период полувыведения. Пациенты, проходящие лечение во время острой фазы их заболевания, могут демонстрировать гораздо более низкие уровни повышения активности протеина С. Серьезные вариации индивидуальных реакций подразумевают, что воздействия препарата Сепротин на параметры свертывания крови должны проходить регулярную проверку уровня протеина С. При переводе пациента на постоянную терапию пероральными антикоагулянтами отмену терапии протеином С следует проводить только при достижении стабильного антикоагулянтного состояния. Более того, начинать терапию пероральным антикоагулянтом рекомендуется не со стандартной нагрузочной дозы, а с низкой дозы с последующим постепенным повышением. Пациенты с почечной и/или печеночной недостаточностью должны подвергаться более тщательному мониторингу, поскольку опыт лечения таких пациентов отсутствует. Клинические данные об эффективности и безопасности применения Сепротина у пациентов с комбинированным тяжелым врожденным дефицитом протеина С и резистентностью к активированному протеину С ограничены. **Дети.** Дозы препарата Сепротин, применяемые для взрослых пациентов, могут назначаться детям и новорожденным согласно данным педиатрического клинического опыта, известного из отчетов и клинического исследования, в целом охватывающих 83 пациента.

Побочное действие. Как и в случае других препаратов для внутривенного введения, возможны аллергические реакции. Пациенты должны быть информированы о ранних признаках реакции гиперчувствительности, таких как: ангионевротический отек, жжение и болезненность в месте введения,

озноб, гиперемия, кожная сыпь; крапивница, в том числе генерализованная; головная боль, артериальная гипотензия, заторможенность, тошнота, бессонливость, тахикардия, ощущение стеснения в груди, ощущения покалывания, рвота и свистящее дыхание. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно обратиться к лечащему врачу при появлении этих симптомов. В ходе исследования был повышен С-реактивный белок. Сообщения о повышенной температуре и повышенном уровне С-реактивного белка относились к одному и тому же субъекту. Если препарат применяется у пациентов с тяжелым врожденным дефицитом протеина С, могут развиваться антитела, ингибирующие активность протеина С. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.**

Передозировка. Какие-либо сообщения о симптомах передозировки препарата Сепротина отсутствуют. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия.** На сегодняшний день взаимодействие препарата Сепротин с другими лекарственными средствами не отмечено.

У пациентов, начинающих лечение пероральными антикоагулянтами из группы антагонистов витамина К (например, варфарином), до наступления антикоагулянтного эффекта возможно преходящее состояние гиперкоагуляции. Именно по этой причине при переводе пациента на прием пероральных антикоагулянтов заместительную терапию протеином С следует продолжать до наступления стабильного антикоагулянтного эффекта.

Несовместимость. Поскольку исследования по оценке совместимости препарата Сепротин не проводили, препарат Сепротин не следует смешивать с другими препаратами.

Особые указания. Меры предосторожности при применении. Так как существует риск развития аллергических реакций, пациенты должны быть информированы о ранних симптомах аллергии, таких как крапивница (в том числе генерализованная), ощущение стеснения в груди, свистящее дыхание, артериальная гипотензия и анафилаксия. При появлении этих симптомов пациенты должны сообщить о них лечащему врачу. Рекомендуется немедленно прекратить применение препарата. В случае развития шока следует придерживаться действующих стандартов его лечения. Препарат Сепротин может содержать следовые количества гепарина. Поэтому у пациентов могут наблюдаться гепарин-индуцированные аллергические реакции, сопровождающиеся быстрым снижением количества тромбоцитов (гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ)). При ГИТ могут наблюдаться артериальный или венозный тромбоз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), пурпура, пекетии и желудочно-кишечное кровотечение (мелена). При подозрении на ГИТ необходимо как можно быстрее определить уровень тромбоцитов и, если это необходимо, прервать лечение препаратом Сепротин. Выявление ГИТ осложняется тем, что аналогичные симптомы уже могут иметь место в острой фазе заболевания у пациентов с тяжелой наследственной недостаточностью протеина С. Пациентам с ГИТ в дальнейшем следует избегать приема препаратов, содержащих гепарин. При применении препарата Сепротин в клинической практике было отмечено несколько случаев кровотечений. Это могло быть связано с сопутствующим применением антикоагулянтов (например, гепарина). Однако нельзя полностью исключить и то, что введение препарата Сепротин дополнительно способствовало возникновению указанных случаев кровотечения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами. Препарат Сепротин не влияет на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами.

Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

Претензии потребителей, рекламации по качеству препарата и сообщения о развитии нежелательных реакций принимаются по адресу АО «Эс Джи Биотех»: 601125, Российская Федерация, Владимирская область, Петушинский район, п. Волыгинский, ул. Владимирская, д. 18, офис 26 Тел. (факс): +7(49243) 7-31-15 (доб. 5005)

Настоящая сокращенная инструкция по применению («СИП») представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата. СИП (V2) от 04.06.2018 на основании ИМП от 30.08.2017

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сепротин. 2. Manco-Johnson MJ, et al. Thromb Haemost. 2016;116:56-68. 3. СЕПРОТИН Summary of Product Characteristics. 2017. 4. Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with SPCD. Ester D. de Kleijn, Ronald de Groot & others. Pediatric Critical Care 2003 Vol.31, № 6 dellant lam entint pro magnit, do lolutaspis cone sintempossin es dest dolutatusa nobilitam quibus volum suntent.



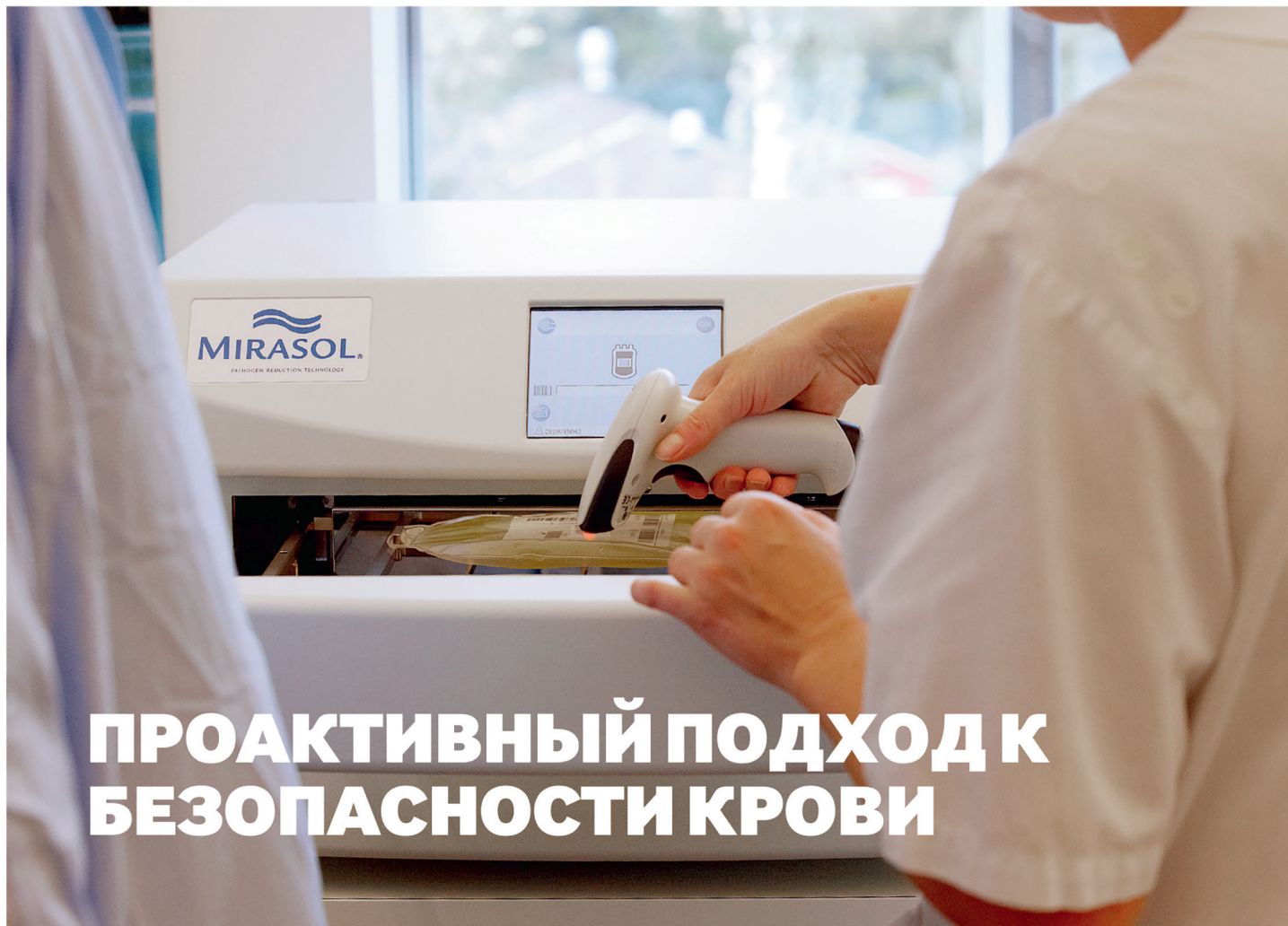
ООО «Шайер Биотех Рус» – часть биофармацевтической компании «Такеда»
119021, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе, д. 11, стр. 1, этаж 6, пом. I, комн. 6; 8; 12,
тел.: +7 (495) 787-04-77, www.takeda.com



Сепротин®
Протеин С человеческий

Unlocking the Potential of Blood

TERUMOBCT



Держа руку на пульсе перемен

Во всём мире Центры крови используют аппарат ультрафиолетового облучения компонентов крови для инактивации патогенов модели "Mirasol PRT System" (Mirasol Pathogen Reduction Technology (PRT) System) для того, чтобы значительно снизить риск передачи пациентам гемотрансмиссивных инфекций. В отличие от тестовых систем, Система Мирасол предлагает проактивный подход к безопасности крови, инактивируя лейкоциты и обеспечивая эффективную защиту против бактерий и широкого спектра тестируемых и нетестируемых патогенов.

Узнайте больше о том,

почему Мирасол - это безопасный, простой, эффективный и доступный метод повышения безопасности крови.

TERUMOBCT.COM



Компания ООО "Денеб"
Сайт: www.denebmed.ru
Тел: +7 812 327 98 38
Эл. почта: info@denebmed.ru

Компания ООО "Лабтроника"
Сайт: www.labtronica.ru
тел./факс: +7 495 705 98 89
Эл. почта: info@labtronica.ru

Компания ООО "МП-Медикал"
Сайт: www.afc-bloodsystems.ru
Тел: +7 (495) 921-45-96
Эл. почта: med@afc-project.ru

ООО «Ортус-МС»
Сайт: www.ortus-ms.ru
Тел: +7 343 253 12 05(6), факс: +7 3432531208
Эл. почта: yym@ortus-ms.ru