

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Качан Г.Л.* к.м.н. доцент; Марейко Ю.Е. врач; Минаковская Н.В. зав.отделением; Волкова Л.И.* к.м.н. доцент; Алексейчик А.В. врач; Кирсанова Н.П. врач; Мартиневский В.И. врач; Белевцев М.В. к.б.н. зам.директора по научной работе; Алейникова О.В. д.м.н. чл.-корр. НАН РБ профессор, директор центра

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии», отделение трансплантации костного мозга, п. Лесной, Беларусь, belevtsev_m@mail.ru

**ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кафедра детской онкологии и гематологии, г. Минск, Беларусь, kachangalina@mail.ru*

The main results of haemopoetic stem cell transplantation in pediatric patients in Belarus are presented in the article. Causes of death in the post transplantation period are analyzed.

Key words: children, transplantation of haemopoetic stem cells, immunological reconstitution.

Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) на современном этапе широко используется в детской онкогематологии и является единственным куративным методом лечения при целом ряде онкологических и гематологических заболеваний (наследственные и приобретенные апластические анемии, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный и миелобластный лейкоз с факторами риска, распространенные стадии нейробластомы, рецидивы или первично резистентные к терапии лимфомы). Краеугольным камнем успеха процедуры ТГСК (в первую очередь аллогенной) является скорость и качество иммунологической реконституции в посттрансплантационном периоде [3, 6]. Ключевыми моментами, от которых зависит исход ТГСК, являются реакция трансплантат-против-хозяина (РТПХ), реакция трансплантат-против-лейкемии/опухоли (РТПЛ/О), рецидив заболевания, вторичные опухоли, тяжелые генерализованные инфекции (вирусные, бактериальные, грибковые, паразитарные). Все вышеперечисленные состояния возникают как результат длительного персистирующего иммунодефицита, который развивается у пациентов после трансплантации вследствие проведения кондиционирования и иммуносупрессивной терапии. Иммунологическая реконституция после использования миелоаблативных режимов кондиционирования зависит, с одной стороны, от способности трансплантата генерировать de novo лимфоидную и миело-

идную линии гемопоэза, с другой стороны – от количества и качества зрелых клеток, содержащихся в трансплантате. Первыми (в течение 100 дней после трансплантации) восстанавливаются клетки врожденного иммунитета (гранулоциты, моноциты, макрофаги, НК-клетки). В противоположность этому, количество Т- и В-лимфоцитов длительное время остается сниженным, а их функциональная активность не восстанавливается в течение нескольких месяцев и даже лет после трансплантации [4, 5]. На современном этапе основными путями повышения эффективности трансплантации являются мониторинг восстановления иммунной системы в посттрансплантационном периоде, а также своевременная коррекция как иммуносупрессивной, так и сопроводительной противoinфекционной терапии.

Цель настоящего исследования – проанализировать опыт работы отделения трансплантации костного мозга ГУ РНПЦДОГ за период с 1998 года – 8 месяцев 2011 гг. и определить пути минимизации осложнений и повышения выживаемости пациентов детского и подросткового возраста с онкогематологической патологией после ТГСК.

Материалы и методы. Всего за данный период было проведено 453 трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, из них 169 аллогенных трансплантаций (37,3%), 284 – аутологичных (62,7%). Показанием для проведения аллогенных трансплантаций явились: острый лимфобластный лейкоз (n=59), острый миелобластный лейкоз (n=40), приобретенная апластическая анемия (n=20), хронический миелоидный лейкоз (n=17), миелодиспластический синдром (n=12), наследственные апластические анемии (n=11), первичные иммунодефицитные состояния (n=6), бифенотипический лейкоз (n=3), неходжкинская лимфома (n=1).

Источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в 53,3% случаев служил костный мозг (n=90), у 42,6% пациентов использовались периферические стволовые клетки (n=72), 3 пациентам была осуществлена трансплантация ГСК пуповинной крови (1,8%).

Родственная ТГСК проводилась в 50,3% случаев (n=85, из них 74 трансплантации от HLA-идентичного донора, 11 трансплантаций – гаплоидентичных). Остальным 84 пациентам проводилась неродственная ТГСК: 55 от HLA-идентичного, 29 – от HLA-неидентичного донора.

Общая клеточность трансплантата (медиана) составила: для костного мозга $2,7 \times 10^8/\text{кг}$, для ПСК – $4,6 \times 10^8/\text{кг}$, для пуповинной крови – $0,45 \times 10^8/\text{кг}$. Содержание стволовых кроветворных клеток (CD34+) в трансплантате максимальным было в ПСК ($2,6 \times 10^6/\text{кг}$), минимальным – в пуповинной крови ($0,08 \times 10^6/\text{кг}$), в костном мозге – $2,1 \times 10^6/\text{кг}$. Манипуляции с трансплантатом осуществлялись у 19 пациентов (11,2%): в 17 случаях проведена CD34+-позитивная селекция, в 2 случаях – CD3+/CD19+ деплеция.

Результаты и обсуждение. Общая выживаемость (OS) для всех пациентов составила $0,51 \pm 0,05$ (медиана наблюдения 42 мес.). При этом в группе пациентов с использованием неродственного HLA-

неидентичного донора OS была наименьшей и составила $0,44 \pm 0,09$. В остальных группах пациентов общая выживаемость была практически одинакова и составила $0,55 \pm 0,08$ в группе с HLA-идентичным донором (как родственным, так и неродственным) и $0,54 \pm 0,15$ в группе с родственным HLA-неидентичным донором.

Причинами смерти пациентов явились: инфекции – 36,5% (n=23), РТПХ – 27,0% (n=17), рецидив/прогрессирование основного заболевания – 23,8% (n=15), токсичность – 6,3% (n=4), вено-окклюзионная болезнь печени – 3,2% (n=2), отторжение трансплантата – 1,6% (n=1), лимфопролиферативный синдром – 1,6% (n=1). Таким образом, смерть большинства пациентов обусловлена (прямо или косвенно) иммунологическими нарушениями в посттрансплантационном периоде. С одной стороны, иммунологическая недостаточность и иммуносупрессия приводят к развитию генерализованных, часто некурабельных инфекционных процессов. Кроме того, рецидив основного заболевания после трансплантации также можно рассматривать как результат иммунологической несостоятельности (недостаточного эффекта реакции трансплантат-против-лейкемии/опухоли). С другой стороны, чрезмерная активация донорской иммунной системы вызывает развитие таких осложнений, как реакция «трансплантат против хозяина», аутоиммунные цитопении, которые требуют усиления иммуносупрессивной терапии и могут привести к инвалидизации и гибели пациента.

Выводы. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является куративным методом лечения для тех онкогематологических заболеваний, которые не могут быть излечены стандартными схемами специфической химио- и лучевой терапии. Несмотря на достаточно продолжительную историю трансплантологии ГСК, посттрансплантационная летальность все еще остается достаточно высокой. Основные причины гибели пациентов в первую очередь связаны с иммунологической перестройкой в посттрансплантационном периоде. Поэтому разработка методов улучшения иммунологической реконституции представляет собой путь повышения эффективности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Для этого требуется создание системы мониторинга иммунологической реконституции у пациентов после ТГСК, что позволит оперативно прогнозировать развитие тяжелых посттрансплантационных осложнений с проведением упреждающих профилактических мероприятий (коррекция иммуносупрессивной и деконтаминационной терапии). Обоснованная индивидуальная коррекция посттрансплантационной терапии позволит снизить летальность, а также улучшить качество жизни данной группы пациентов.

Список литературы:

1. Brown, J.A. Umbilical cord blood transplantation: basic biology and clinical challenges to immune reconstitution / J.A. Brown, V.A. Boussiotis // Clin Immunol. – 2008. – V. 127(3). –P. 286-297.
2. Chen, X. Rapid immune reconstitution after a reduced-intensity conditioning regimen and a CD3-depleted haploidentical stem cell graft for paediatric refractory haematological malignancies / X. Chen [et al.] // Br. J. Haematol. – 2006. - V. 135(4). –P. 524-532.
3. Demirer, T. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: an emerging treatment modality for solid tumors / T. Demirer [et al.] // Nat. Clin. Pract. Oncol. - 2008. - V. 5(5). - P. 256-267.
4. Jiménez, M. Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens / M. Jiménez, G. Ercilla, C. Martinez // Leukemia. – 2007. - V. 21(8). - P. 1628-1637.
5. Koehl, U. Immune recovery in children undergoing allogeneic stem cell transplantation: absolute CD8(+)CD3(+) count reconstitution is associated with survival / U. Koehl [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 2007. - V. 39. - P. 269-278.
6. Nguyen, V.H. The impact of regulatory T cells on T-cell immunity following hematopoietic cell transplantation / V.H. Nguyen [et al.] // Blood. - 2008. - V. 111(2). - P. 945-953.
7. Zakrzewski, J.L. Adoptive precursor cell therapy to enhance immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation / J.L. Zakrzewski, A.M. Holland, M.R. van den Brink // J. Mol. Med. – 2007. - V. 85(8). - P. 837-843.

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ ДЕТЯМ

Квач Ж.Л., Мосько В.В., Новицкий В.В.

*Филиал УЗ «ГЦГП» детская поликлиника №2
г. Гродно, Республика Беларусь*

Патология тазобедренного сустава в структуре врожденных заболеваний опорно-двигательной системы у детей грудного возраста составляет 73,2% [4]. Наиболее частым видом данной патологии является дисплазия тазобедренного сустава.

Основой профилактики последствий врожденных пороков развития опорно-двигательной системы, в том числе и дисплазии тазобедрен-