

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научно-исследовательский институт
гематологии и трансфузиологии
Федерального медико-биологического агентства»**

ВЕСТНИК ГЕМАТОЛОГИИ

THE BULLETIN OF HEMATOLOGY

Том XI № 3 2015

Ежеквартальный научно-практический журнал
Основан в сентябре 2004 года

Главный редактор

заслуженный деятель науки Российской Федерации
профессор

К. М. Абдулкадыров

Заместитель главного редактора

профессор

С. С. Бессмельцев

Санкт-Петербург
2015

Редакционная коллегия:

К. М. Абдулкадыров (главный редактор); *С. С. Бессмельцев* (заместитель главного редактора);
А. Н. Богданов; *Л. Н. Бубнова*; *Т. В. Глазанова* (ответственный секретарь);
С. А. Гусева; *А. Ю. Зарицкий*; *Н. М. Калинина*; *Л. П. Папаян*; *В. Г. Радченко*;
В. И. Ругаль; *О. А. Рукавицын*; *В. Н. Чеботкевич*.

Редакционный совет:

Б. В. Афанасьев (Санкт-Петербург); *В. В. Базарный* (Екатеринбург);
М. Л. Гершианович (Санкт-Петербург); *К. Г. Дуткевич* (Санкт-Петербург); *Г. А. Зайцева* (Киров);
Ю. М. Захаров (Челябинск); *Л. Г. Ковалева* (Москва); *А. В. Литвинов* (Смоленск);
В. И. Мазуров (Санкт-Петербург); *И. В. Поддубная* (Москва); *Т. Н. Поспелова* (Новосибирск);
А. Г. Румянцев (Москва); *В. Г. Савченко* (Москва); *Н. Н. Третьяк* (Киев); *Н. П. Шабалов* (Санкт-Петербург).

Зав. редакцией — *Е. Р. Шилова*, тел.: (812) 717-58-57

Ответственный секретарь — *Т. В. Глазанова*, тел.: (812) 717-08-90, факс: (812) 717-20-87

Адрес редакции:

191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16

E-mail: bloodscience@mail.ru

Сайт: www.bloodscience.ru

За содержание рекламных объявлений редакция ответственности не несет.

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Вестник гематологии» обязательна.

Мнение членов редакционной коллегии не всегда совпадает с мнением авторов статей.

Обложка и художественное оформление *О. С. Дмитриева*
Компьютерная верстка *О. С. Дмитриева*

Журнал зарегистрирован Северо-Западным окружным межрегиональным территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области Министерства Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средствам массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации ПИ № 2-7271 от 28 мая 2004 г.

Подписано в печать 10.07.2015 г. Формат бумаги 60 × 90 1/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Тираж 500 экз. Заказ 182.

Издательство РосНИИГТ, 193024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

Отпечатано в ООО «Типография «Победа»», Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 23.

18+

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Глазанова Т. В., Розанова О. Е., Павлова И. Е., Чубукина Ж. В., Шилова Е. Р., Бубнова Л. Н.
ВЛИЯНИЕ ГЕМОКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА
И ОБРАЗОВАНИЕ АЛЛОАНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ4

Glazanova T. V., Rozanova O. E., Pavlova, Chubukina J. V., Shilova E. R., Bubnova L. N.
THE EFFECT OF HAEMOCOMPONENT THERAPY ON IMMUNE PARAMETERS AND ALLOANTIBODY
FORMATION IN PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA4

ЛЕКЦИИ

Грицаев С. В., Павлова И. Е., Семенова Н. Ю.
ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК
ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ9

Gritsaev S. V., Pavlova I. E., Semenova N. Yu.
SOME ASPECTS OF HEMOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION TO PATIENTS WITH
ONCOHEMATOLOGICAL DISORDERS9

ИНФОРМАЦИИ

Глазанова Т. В.
ОТЧЕТ О РАБОТЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.074.01
ПРИ ФГБУ РОСНИИГТ ФМБА РОССИИ ЗА 5 ЛЕТ (2010–2014)..... 29

Глазанова Т. В., Розанова О. Е., Павлова И. Е., Чубукина Ж. В., Шилова Е. Р., Бубнова Л. Н.

*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии»
Федерального медико-биологического агентства*

**ВЛИЯНИЕ ГЕМОКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА
И ОБРАЗОВАНИЕ АЛЛОАНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ**

Glazanova T. V., Rozanova O. E., Pavlova I. E., Chubukina J. V., Shilova E. R., Bubnova L. N.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Federal Medico-biological Agency

**THE EFFECT OF HAEMOCOMPONENT THERAPY ON IMMUNE PARAMETERS AND
ALLOANTIBODY FORMATION IN PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA**

Резюме: Исследованы показатели иммунитета и образование антител к антигенам HLA I и II класса и HPA у пациентов с апластической анемией (АА, n=54), часть из которых (38,9%) получала трансфузии гемокомпонентов (ГК) — эритроцитной массы и/или тромбоцитного концентрата, а другая часть не получала трансфузий. При отсутствии различий между выделенными группами в относительном содержании общей популяции Т-лимфоцитов, их основных иммунорегуляторных субпопуляций (Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток) и В-клеток, установлено опосредованное иммуносупрессирующее влияние гемокомпонентной терапии на показатели клеточного иммунитета, проявляющееся в изменении относительного содержания ряда минорных популяций: возрастании числа иммунокомпетентных клеток с фенотипом CD8+/CD3- и снижении числа активированных лимфоцитов с фенотипом CD3+/DR+ и НКТ-клеток (CD3+/CD16/56+). У больных АА, получавших гемокомпонентную терапию, выявлено более высокое содержание ИЛ-6 (в 1,3 раза) и более низкое содержание ИЛ-1b (в 2,1 раза) и ИФНг (в 2,5 раза) по сравнению с группой больных, которым не проводились трансфузии гемокомпонентов. У подавляющего большинства больных (93,3%), получавших ГК, присутствовали те или иные из изученных аллоантител. При этом чаще всего выявляли HLA антитела II класса — у 70% обследованных и HPA антитела — у 61% обследованных пациентов; HLA антитела I класса были обнаружены у 50% больных, получавших трансфузии ГК. Полученные результаты свидетельствуют, во-первых, что пациентов с многократными трансфузиями гемокомпонентов в анамнезе следует относить к группе повышенного риска развития вторич-

Summary: We have investigated the immune system and the formation of antibodies to antigens HLA class I and II and HPA in patients with aplastic anemia (AA, n=54), some of which (38,9%) received transfusions of blood components — red blood cell mass and/or platelet concentrate, and the other part did not receive transfusions. In the absence of differences between groups in the relative content of the total population of T lymphocytes, their main immunoregulatory subpopulations of T-helper and T-cytotoxic cells and B-cells, we have revealed mediated immunosuppression influence of blood component therapy on the indices of cell immunity, which is manifested by the change of the relative content of a number of minor populations: the increase in the number of immunocompetent cells with the phenotype CD8+CD3 — and reducing the number of activated lymphocytes with the phenotype CD3+DR+ and NKT-cells (CD3+CD16/56+). In patients with AA treated with blood component therapy, we have revealed a higher content of IL-6 (1.3-fold) and a lower concentration of IL-1b (2.1-fold) and IFNg (2.5-fold) compared with the group of patients with no transfusions of blood components. In the majority of patients (93,3%) receiving the blood components, some of the studied alloantigens were present. Most often identified HLA antibodies class II — 70% of patients and the HPA antibodies in 61% of patients surveyed; HLA antibodies class I were detected in 50% of patients receiving blood component transfusions.

The results suggest, first, that patients with multiple transfusions of blood components in the anamnesis should be attributed to the high-risk group for the development of secondary immunodeficiency, which should be taken into consideration when prescribing immunosuppressive drugs in such patients. Secondly, the presence of

ного иммунодефицита, что целесообразно учитывать при назначении иммуносупрессивных препаратов трансфузионнозависимым больным. Во-вторых, наличие аллосенсибилизации следует принимать во внимание при выборе тактики гемоконпонентной терапии.

Ключевые слова: клеточный иммунитет, цитокины, трансфузии, аллоантитела, гемоконпоненты, апластическая анемия.

Введение. Переливание компонентов донорской крови является важной и неотъемлемой частью лечения больных с заболеваниями системы крови. Внедрение в практику новых программ интенсивной химиотерапии обуславливает возрастающую потребность в трансфузиях тромбоцитного концентрата. Иммунологическая и инфекционная безопасность является основным принципом гемотрансфузионной терапии. Известно, что содержащиеся в донорской крови лейкоциты, их фрагменты и вырабатываемые ими цитокины могут являться причиной нежелательных иммунологических эффектов, таких как HLA-аллоиммунизация, фебрильные негемолитические реакции, острое трансфузионное поражение легких и другие иммуноопосредованные осложнения. Индуцированная аллогенными гемотрансфузиями модуляция иммунного ответа, в основном проявляющаяся в виде иммуносупрессии, является одним из важнейших нежелательных эффектов у трансфузионнозависимых пациентов [1, 2]. Считается, что она связана с наличием в гемоконпонентах (ГК) лимфоцитов, с которыми в организм реципиента поступает множество чужеродных антигенов, включая донорские антиген-презентирующие клетки, несущие антигены HLA II класса. Кроме того, трансфузии аллогенных гемоконпонентов, хранимых в течение длительного периода времени, могут индуцировать анергию Т-клеток реципиента [3], приводящую к иммуносупрессии. Показано, что у реципиентов аллогенных гемотрансфузий наблюдаются различные нарушения функции клеток иммунной системы, включая снижение соотношения хелперы/супрессоры, ингибицию активности натуральных киллеров (НК-клеток), процессов антигенной презентации, а также развитие гиперчувствительности замедленного типа [4]. Умеренные нарушения в составе лимфоидных субпопуляций и функции естественных киллеров обнаруживались даже

allosensibilization should be taken into consideration when choosing tactics of blood component therapy.

Key words: cell immunity, cytokines, transfusions, alloantibodies, haemocomponents, aplastic anaemia.

через полгода после трансфузий аллогенных ГК [5]. Кроме того, имеются данные о связи между продукцией ИЛ-6 и эффективностью трансфузий гемоконпонентов, в частности — тромбоцитного концентрата [6]. Для клинической практики наибольший интерес представляют HLA- и HPA- антигены тромбоцитов, т.к. именно к этим антигенам чаще всего образуются аллоантитела. Из антигенов главного комплекса гистосовместимости на поверхности тромбоцитов определяются HLA-антигены только класса I (преимущественно локусов A и B, в меньшей степени — локуса C).

Тем не менее, на настоящий момент не существует исчерпывающей картины, дающей представление о закономерностях и механизмах иммуномодуляции, а также процессах антителообразования в процессе трансфузий компонентов крови, поэтому данный вопрос требует дальнейшего исследования и уточнения.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния трансфузий гемоконпонентов на состояние иммунной системы пациентов с апластической анемией и на образование антител к антигенам HLA I и II класса и HPA у этой категории больных.

Материалы и методы. Исследованы показатели иммунитета у 54 пациентов с апластической анемией (АА), часть из которых (38,9%) получала трансфузии эритроцитной массы и/или тромбоцитного концентрата. Кроме того, определяли содержание антител к антигенам HLA I и II класса и HPA, т.е., антигенам лейкоцитов и тромбоцитов.

Фенотипирование мононуклеарных клеток осуществляли с применением четырехцветной проточной цитометрии на лазерном проточном цитофлюориметре Beckman Coulter FC500 (США). Для исследования использовали моноклональные антитела производства Beckman Coulter (США), конъюгированные с флюорохромами, имеющие специфичность к следующим поверх-

ностным маркерам: CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19, CD25, HLA-DR. Гейтирование осуществляли с помощью антител к общелейкоцитарному маркеру CD45. По 100 мкл образцов цельной крови с антикоагулянтом помещали в пластиковые пробирки для проточного цитометра, добавляли 20 мкл моноклональных антител и инкубировали согласно прилагаемым к каждому реагенту инструкциям. Далее образцы подвергали лизису с помощью реагентов ImmunoPrep Reagent system, Beckman Coulter, США, используя автоматическую станцию пробоподготовки Beckman Coulter, США. Учет антиген-положительных клеток осуществляли на проточном цитофлюориметре, собирая не менее 5000 событий в области мононуклеарных клеток (CD45+/CD14-). Число клеток в этой области составляло не менее 95%.

Определение цитокинов ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНОα и ИФНγ в сыворотке крови проводилось стандартным методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем «Цитокин», Россия.

Определение в сыворотке HLA антител I и II класса, а также HPA антител проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем компании GEN-PROBE (США): LIFECODES QuickScreen — для выявления HLA антител I класса, LIFECODES B-Screen — для выявления

HLA-антител II класса и LIFECODES Pak12 для выявления HPA антител.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью персонального компьютера, используя пакет прикладных программ «Microsoft Office Excel 2003», версия 7.0, применяя методы общей статистики. Сравнение двух выборок осуществляли с помощью методов непараметрической статистики по критерию Уилкоксона-Манна-Уитни для независимых переменных из пакета программы Statistica 6.0. Различия считали достоверными при уровне значимости $P < 0.05$.

Результаты. Обследованные пациенты с апластической анемией (АА) были поделены на 2 группы: 1-я (33 человека, 61,1%) — не получавшие трансфузий ГК, 2-я (21 человек, 38,9%) — получавшие гемокомпоненты (трансфузии эритроцитарной массы и/или тромбоцитного концентрата).

Результаты сравнения изученных иммунологических показателей в выделенных группах не выявили значимых различий в относительном содержании общей популяции Т-лимфоцитов (CD3+) и их основных иммунорегуляторных субпопуляций, CD3+CD4+ (Т-хелперы) и CD3+CD8+ (Т-цитотоксические клетки). Однако наблюдались достоверные изменения ряда других показателей (таблица 1).

Таблица 1.

Иммунологические показатели у пациентов с апластической анемией на фоне трансфузий гемокомпонентов

Группа больных АА	CD8+CD3- (%)	DR+CD3+ (%)	CD16/56+CD3+ (%)	CD16/56+CD3- (%)
1- без ГТ (n=33)	2,4 ± 0,21	2,2 ± 0,42	6,1 ± 0,51	7,9 ± 1,23
2- с ГТ (n=21)	4,6 ± 0,91	1,3 ± 0,31	5,4 ± 0,22	11,7 ± 2,03
P_{1-2}	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Так, отмечалось возрастание относительного содержания CD8+ лимфоцитов, не экспрессирующих маркер общей популяции Т-клеток CD3 (CD8+CD3-), в группе пациентов, получавших ГК, при сравнении с пациентами, не получавшими ГК — 2,4% и 4,6%, соответственно в 1-й и 2-й группе. Кроме того, у пациентов с АА, получавших трансфузии ГК, наблюдалось повышение относительного содержания клеток с фенотипом естественных киллеров (НК-клеток) — CD16/56+CD3- по сравнению с группой, не получавшей трансфузий ГК — 7,9% и 11,7%, соответственно в 1-й и 2-й группе. Отмечалась также тенденция к снижению от-

носительного содержания CD16/56+/CD3+-лимфоцитов, т.н. НКТ-клеток, в группах больных, получавших трансфузии ГК, по сравнению с больными 1-й группы — 6,1% и 5,4% в 1-й и 2-й группе, соответственно. Относительное содержание активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих одновременно маркеры CD3 и DR, имело тенденцию к снижению во 2-й группе, по сравнению с таковым в 1-й группе — 2,2% и 1,3%, соответственно.

Исследование продукции цитокинов показало, что у больных апластической анемией, получавших гемокомпонентную терапию, выявлено более высокое содержание

ИЛ-6 (в 1,3 раза) и более низкое содержание ИЛ-1 β (в 2,1 раза) и ИФН γ (в 2,5 раза) по сравнению с группой больных, которым не

проводились трансфузии гемокомпонентов. Показатели ФНО α и ИЛ-10 в этих группах были сопоставимы (таблица 2).

Таблица 2.

Содержание цитокинов в сыворотке у пациентов с апластической анемией на фоне трансфузий гемокомпонентов

Группы	ИЛ-6 (пг/мл)	ИЛ-1 β (пг/мл)	ФНО α (пг/мл)	ИЛ-10 (пг/мл)	ИФН γ (пг/мл)
1- без ГТ (n=33)	92,2 \pm 37,48	258.69 \pm 31,93	1,81 \pm 0,62	14,87 \pm 2,48	145,42 \pm 35,75
2 — с ГТ (n=17)	70,18 \pm 25,51	521,43 \pm 367	2,08 \pm 0,94	17,12 \pm 2,08	364,84 \pm 58,76
P ₁₋₂	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05

У подавляющего большинства больных (93,3%), получавших ГК, присутствовали те или иные антитела. При этом чаще всего выявляли HLA антитела II класса — у 70% обследованных и HPA антитела — у 61% обследованных пациентов. HLA антитела I класса были обнаружены у 50% больных, получавших трансфузии ГК.

Из общего числа получавших ГК больных АА с наличием антител у 43,3% имелся лишь один из видов изученных антител, а у 56,7% антитела встречались в каких-либо сочетаниях. Приблизительно у третьей части (26,7%) были выявлены одновременно все три вида антител; сочетание HLA антител I и II класса наблюдалось у 13,3% больных; сочетание HLA антител I класса и HPA антител — у 6,7%, и сочетание HLA антител II класса и HPA антител — также у 6,7%.

Следует отметить, что при этом наблюдалась обратная связь между титром выявляемых антител и уровнем цитокинов.

Определение антител у больных АА, не получавших трансфузий ГК, показало, что какой-либо из видов антител присутствовал у 4 человек. При этом во всех случаях были обнаружены HLA антитела I класса, у троих больных — HLA антитела II класса и еще у троих больных HPA антитела. Следует отметить, что все пациенты, у которых наблюдался тот или иной вид сенсibilизации, были женщинами, имевшими беременности в анамнезе.

Обсуждение. Нами исследованы показатели иммунитета у пациентов с апластической анемией — заболеванием, при котором у части больных существует потребность в трансфузиях эритроцитов и тромбоцитов. В результате проведенных исследований выявлен ряд закономерностей изменения содержания некоторых субпопуляций иммунокомпетентных

клеток на фоне гемотрансфузий. Так, при отсутствии значимых изменений в содержании основных лимфоидных популяций (Т-клеток — CD3+, их иммунорегуляторных субпопуляций — CD4+CD3+ и CD8CD3+, а также В-клеток — CD19+) при АА после трансфузий эритроцитсодержащих гемокомпонентов и/или тромбоцитного концентрата наблюдается достоверное возрастание относительного содержания лимфоцитов с фенотипом CD8+CD3-, снижение содержания НКТ-клеток — CD16/56+CD3+, в большинстве случаев отмечено снижение уровня активированных Т-лимфоцитов (CD3+DR+). Выявлено возрастание числа НК-клеток (CD16/56+CD3-) на фоне гемотрансфузионной терапии. Клетки с фенотипом CD8+CD3- рассматривают как субпопуляцию НК-клеток с регуляторными функциями [7, 8]. Их возрастание на фоне трансфузий ГК, а также снижение уровня активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих одновременно молекулы CD3 и DR, свидетельствует о наличии иммуносупрессии. Можно предположить, что повышение содержания НК-клеток в некоторых группах пациентов, получающих гемотрансфузионную терапию, происходит вследствие активации KIR-рецепторов (Killer Immunoglobulin-like Receptors) этих клеток чужеродными (донорскими) HLA-антигенами; кроме того известно, что в ряде ситуаций при сохранном или повышенном количестве НК-клеток наблюдается их функциональный дефект — нарушение секреции цитокинов или цитотоксической функции [9]. НКТ-клетки с фенотипом CD16/56+CD3+ рассматриваются как иммунорегуляторная субпопуляция, обладающая способностью модулировать функции Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+) посредством ИЛ-2-независимых механизмов [10,11].

Наличие аллосенсибилизации у больных апластической анемией было ассоциировано с усилением выработки ИЛ-6 иммунокомпетентными клетками и со снижением выработки ИЛ-1b и ИФНг. Результаты подтверждают полученные нами ранее данные о связи эффективности трансфузий гемокомпонентов у больных острым миелоидным лейкозом и множественной миеломой с продукцией интерлейкина-6 [12].

Выявленные нами изменения в составе минорных субпопуляций иммунокомпетентных клеток (CD8+CD3-, CD3+DR+ и CD16/56+CD3+), обусловленные гемотрансфузионной терапией,

свидетельствуют о нарушении Т-клеточного звена иммунитета, т.е., об опосредованной иммуносупрессии, вызываемой трансфузиями гемокомпонентов.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, во-первых, что пациентов с многократными трансфузиями гемокомпонентов в анамнезе следует относить к группе повышенного риска развития вторичного иммунодефицита, что целесообразно учитывать при назначении иммуносупрессивных препаратов трансфузионнозависимым больным. Во-вторых, наличие аллосенсибилизации следует принимать во внимание при выборе тактики гемокомпонентной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Gorham J.* Transfusion tickles T cells through cross-priming // *Blood*. 2006. Vol. 107, N1. P. 6–7.
2. *Waters J.* Trauma surgery and transfusion options // *International Trauma Care*. 2008. Vol. 18, N1. P. 66–69.
3. *Raghavan M., Marik P.* Anemia, Allogenic Blood Transfusion, Immunomodulation in the Critically Ill. // *Chest*. 2005. Vol.127. P. 295–307.
4. *Min Y., Gang C., Ling-ling F. et al.* Immunologic changes to autologous transfusion after operational trauma in malignant tumor patients. Neopterin and Interleukin-2 // *Journal of Zhejiang University Science*. 2005. Vol. 6B, N1. P. 49–52.
5. *Mathiesen O., Lund L., Brodthagen U., Gandrup P.* Leukocyte filtration does not affect lymphocyte subpopulations and NK cell function in recipients of blood transfusion // *Vox Sang*. 1998. Vol.74, N1. P. 15–20.
6. *Даваасамбуу Б., Грицаев С. В., Глазанова Т. В. и др.* Эффективность трансфузий тромбоцитного концентрата и интерлейкин-6 у больных острым миелоидным лейкозом // *Трансфузиология*. 2014. № 2. С. 60–61.
7. *Brutkiewicz R., Venkataraman S.* Natural killer (NKT) cells and their role in antitumor immunity // *Clin.Rev.in Oncol./Hematol*. 2002. Vol. 41. P. 287–298.
8. *Yang S., Lee J.* Role of NKT cells in allogenic islet graft survival // *Clin. immunol*. 2007. Vol. 124. P. 258–266.
9. *Jakóbisiak M., Lasek W., Golab J.* Natural mechanisms protecting against cancer // *Immunol.Lett.* — 2003. Vol. 15, N9. P. 103–122.
10. *Nikolova M., Lelievre J.—D., Carriere M., et al.* Treg modulate CD8 subsets through pd-1/pdl1 pathway // *Blood*. 2009. Vol. 113, N19. P. 4556–4565.
11. *Terabe M., Berzofsky J.* NKT cells in immunomodulation of tumor immunity: a new immunoregulatory axis. // *Trends in Immunol*. 2007. Vol. 28, N11. P. 491–496.
12. *Даваасамбуу Б., Грицаев С. В., Глазанова Т. В. и др.* // *Клиническая онкогематология*. 2014. Т. 7, № 2. С. 213–219.

Грицаев С. В., Павлова И. Е., Семенова Н. Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

ОТДЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМ БОЛЬНЫМ (ЛЕКЦИЯ)

Gritsaev S. V., Pavlova I. E., Semenova N. Yu.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Federal Medico-biological Agency

SOME ASPECTS OF HEMOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION TO PATIENTS WITH ONCOHEMATOLOGICAL DISORDERS (LECTURE)

Резюме. В лекции рассмотрены отдельные аспекты трансплантации аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток больным онкогематологическими заболеваниями.

Ключевые слова: трансплантация, гемопоэтические стволовые клетки, онкогематологические больные.

Summary. The main theme of the lecture is to discuss some problems of stem cell transplantation in patients with oncohematological disorders.

Key words: transplantation, stem cells, patients with oncohematological disorders.

Снижение объема лейкозных клеток до уровня, сопряженного с минимальным риском прогрессии, является основной задачей лечения онкогематологических больных. Решению этой задачи способствует, в частности, проведение курсов высокодозной химиотерапии. Вместе с тем, отсутствие избирательного воздействия цитотоксических препаратов только на клетки патологического клона проявляется в выраженном миелосупрессивном эффекте. В итоге развивается глубокая и длительная панцитопения, осложнения которой могут явиться причиной гибели больного. Укорочению периода восстановления кроветворения способствует инфузия гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) или трансплантация ГСК (ТГСК).

Трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток можно разделить на 2 принципиальных вида: аутологичная и аллогенная. При аутологичной ТГСК (АутоТГСК) больной сам является донором ГСК. При аллогенной ТГСК (АллоТГСК) больной получает взвесь ГСК от здорового донора.

Начиная с 1979 года, соотношение выполненных в Европе АутоТГСК и АллоТГСК существенно изменилось. Если в 1979 году подавляющее большинство составляли АллоТГСК (92%), то в 1993 году было выполнено равное число

аутологичных и аллогенных ТГСК, в 2014 году 60% составляли АутоТГСК и 40% — АллоТГСК.

Распределение АутоТГСК, выполненных в 2014 году в Европе, было следующим: в 31% случаев ТГСК проведена больным множественной миеломой, 29% — неходжкинскими лимфомами, 10% — больным солидными опухолями, 10% — больным лимфомой Ходжкина, 6% — больным острым миелобластным лейкозом. Другие, более редкие, показания для выполнения АутоТГСК — аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз, системная склеродермия, болезнь Крона).

Что касается АллоТГСК, то в 28% случаев реципиентами были больные острым миелоидным лейкозом, 19% — острым лимфобластным лейкозом, 11% — хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ), 8% — миелодиспластическим синдромом. Другие показания: хронические миелопролиферативные неоплазии и болезни, сопровождаемые неэффективностью костномозгового кроветворения. Редкими показаниями для выполнения АллоТГСК являются лимфомы, множественная миелома, апластическая анемия, талассемия.

Следует признать, что с течением времени показания к проведению ТГСК меняются. Так, метастатический рак молочной железы — ос-

новное показание для АутоТГСК в 1990 годах и крайне редкое показание в настоящее время. Причина — отсутствие улучшения результатов. Внедрение в клиническую практику в 2001 году блокаторов тирозинкиназы привело к тому, что значительно снизилось число больных ХМЛ, которым проводится данный вид терапевтического пособия. Модифицируются и показания к АутоТГСК у больных множественной миеломой. Внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов, в частности, леналидомида заставляет многих гематологов рассматривать АутоТГСК как лечебную опцию в случае прогрессии болезни.

В отличие от АутоТГСК, АллоТГСК — потенциально излечивающий метод лечения. Если первоначально АллоТГСК рассматривалась как способ «спасения» больных от токсических осложнений супралетальных доз цитостатиков и лучевой терапии, то в последующем был распознан иммуноопосредованный лечебный эффект донорских клеток, направленный против опухолевых клеток больного.

За прошедшее время усовершенствовались режимы предтрансплантационной подготовки. Расширился и пополнился новыми высокоэф-

фективными средствами арсенал лекарственных препаратов терапии поддержки. Внедрены в практику работы лабораторий новые методы HLA-типирования, позволяющие выполнять высоко разрешающее типирование, усовершенствованы критерии подбора гистосовместимых пар донор-реципиент. Модифицированы способы получения и хранения ГСК. Разработаны методы клеточной терапии, используемые в посттрансплантационном периоде для предупреждения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и наведения иммунной реакции «трансплантат против лейкоза». Все это послужило значительными стимулами для дальнейшего развития технологий проведения АллоТГСК.

На раннем этапе АллоТГСК использовалась преимущественно для лечения больных острыми лейкозами и апластической анемией в тех случаях, когда предшествующее лечение было неэффективным. В настоящее время показания к АллоТГСК значительно изменились. Перечень заболеваний системы крови, при которых выполняется АллоТГСК, постоянно расширяется (табл. 1). Постоянно увеличивается и число АллоТГСК, ежегодно выполняемых в мире: более 60 000.

Таблица 1.

Заболевания, при которых рекомендовано проведение ТГСК

Приобретенные заболевания
Апластическая анемия
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
Острый миелоидный лейкоз
Острый лимфобластный лейкоз
Миелодиспластический синдром
Хронические миелопролиферативные неоплазии
Хронический миелолейкоз
Лимфома Ходжкина
Неходжкинская лимфома
Хронический лимфолейкоз
Отдельные аутоиммунные заболевания
Врожденные заболевания
Талассемия
Серповидноклеточная анемия
Анемия Фанкони
Синдром Diamond-Blackfan
Дискератоз
Синдром Shwachman-Diamond
Тяжелый комбинированный синдром иммунодефицита и др. врожденные дефициты иммунитета
Синдром Wiskott-Aldrich
Остеопетроз
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
Синдром Hurler и другие врожденные расстройства метаболизма

В настоящее время изменился и этап, на котором проводится АллоТГСК. Данный вид терапевтического пособия рассматривается уже не как терапия спасения (*salvage therapy*) на поздних этапах лечения прогрессирующего заболевания, резистентного к стандартным и высоким дозам цитостатических препаратов, а как этап консолидации после достижения полной ремиссии. Такой подход позволяет значительно снизить летальность, существенно повысить показатели безрецидивной выживаемости и снизить частоту неблагоприятных осложнений в посттрансплантационном периоде, включая и риск прогрессии болезни.

Отмечая рост числа выполняемых АллоТГСК, следует подчеркнуть, что одной из причин этой обнадеживающей тенденции является внедрение в клиническую практику режимов кондиционирования сниженной интенсивности и немиелоаблативных схем предтрансплантационной подготовки. Данная технология позволяет уменьшить частоту тяжелых токсических осложнений и, в конечном итоге, летальность, связанную непосредственно с проведением АллоТГСК. Тем самым снижение миелотоксического и повреждающего воздействия составляющих предтрансплантационной подготовки на жизненно важные органы существенно расширяет возрастные границы больных, которые могут рассматриваться в качестве потенциальных кандидатов на проведение АллоТГСК. Это принципиальное достижение современной гематологии, если принять во внимание тот факт, что большинство онкогематологических заболеваний ассоциировано с больными старшей возрастной группы.

Другая причина — увеличение числа потенциальных доноров ГСК в регистрах. Немаловажную роль в этом сыграло изменение технологии заготовки ГСК, в частности, получение клеточной взвеси из периферической крови методом лейкоцитафереза после предварительной стимуляции ростовыми факторами. Безопасность для донора и эффективность для больных послужили основанием того, что в настоящее время почти 80% всех АллоТГСК у больных старше 20 лет выполняется с использованием ГСК, заготовленных из периферической крови.

Оптимальным донором для АллоТГСК является HLA-идентичный родственник донор, которым, как правило, является сиблинг. Однако подбор родственного донора ГСК существенно ограничен, ввиду наличия общей тенденции к снижению рождаемости, и только 10–20%

больных при наличии показаний к АллоТГСК имеют совместимого родственного донора.

Эффективность трансплантации аллогенных неродственных ГСК, при которой происходит пересадка большого количества иммунологически активных клеток, прежде всего, связана с генетической близостью реципиента и донора. Поэтому одним из самых важных факторов, определяющих успех АллоТГСК и предупреждение развития возможных осложнений, является совместимость донора и реципиента по антигенам главного комплекса гистосовместимости — системе HLA. В связи с этим проводится постоянное расширение базы данных Всемирного регистра доноров костного мозга (BMDW), содержащей в настоящее время сведения об HLA фенотипах более 24 миллионов потенциальных доноров.

Поскольку поиск гистосовместимого неродственного донора для конкретного больного может проводиться не только в национальных регистрах доноров ГСК, но и в международной базе доноров костного мозга (BMDW), то иммуногенетическое обследование как больного, нуждающегося в АллоТГСК, так и донора ГСК целесообразно выполнять в соответствии с международными стандартами. Для учреждений здравоохранения Российской Федерации таковыми могут являться нормы Европейской федерации иммуногенетики (EFI), а также международной Ассоциации донорских регистров (WMDA), которые предъявляют дифференцированные требования к проведению иммуногенетического обследования родственного, неродственного донора или образца клеток пуповинной крови, с указанием определенных методов HLA-типирования.

Требования EFI, предъявляемые к иммуногенетическому обследованию реципиентов и доноров ГСК, сформулированы в документе, который носит название “Standards for histocompatibility & immunogenetics testing” (раздел I — Hematopoietic stem cell transplantation) и размещен на официальном сайте EFI (www.efiweb.org). Необходимо отметить, что нормы иммуногенетического обследования EFI являются лишь базовым уровнем, на который должны ориентироваться как лаборатории HLA-типирования, так и трансплантационные центры.

При поиске гистосовместимого родственного донора рекомендуется обследовать максимальное число кровных родственников (родители, братья, сестры, дети) реципиента. Как минимум, необходимо выполнить типирование HLA-A, — B, и -DR для установления всех семейных гапло-

типов. Если по результатам этого исследования (серологического или молекулярно-генетического на уровне базового разрешения) удастся установить четыре семейных гаплотипа, и результаты типирования родственного донора и реципиента совпадают, то можно считать их HLA-идентичными. Если невозможно провести полное семейное обследование или его результат не позволяет установить четыре семейных гаплотипа, то необходимо выполнить высокоразрешающее молекулярное типирование как минимум четырех локусов HLA-A, -B, -C, -DRB1. В случае совпадения результатов HLA-типирования донора и реципиента, выполненного на уровне высокого разрешения, но без установления всех четырех семейных гаплотипов, можно говорить только о степени HLA-совместимости родственного донора и реципиента.

Как свидетельствуют данные многочисленных исследований, результаты алло-ТГСК от неродственных доноров, подобранных с максимальной степенью совместимости, могут быть сопоставимы с результатами трансплантации от HLA идентичных родственных доноров. Согласно стандартам EB1, иммуногенетическое обследование реципиента и неродственного донора должно включать молекулярно-генетическое типирование локусов HLA-A, -B, -C на уровне базового разрешения и локуса HLA-DRB1 на уровне высокого разрешения. Но следует заметить, что перечисленные исследования являются лишь минимальными требованиями. Как правило, трансплантационные протоколы предусматривают типирование реципиента и донора по пяти локусам — HLA-A, -B, -C, -DRB1 и -DQB1 на уровне высокого разрешения. Наиболее информативным методом типирования HLA-генов является метод секвенирования (PCR-SBT), позволяющий выполнять высокоразрешающее типирование всех известных HLA-локусов на уровне точечного аллельного полиморфизма. При типировании HLA-генов класса I методом секвенирования обязательно должны быть проанализированы 2-й и 3-й экзоны, при типировании HLA-генов класса II — 2-й экзон. Оптимальная совместимость предполагает совпадение больного и донора по 10 аллелям пяти локусов HLA-A, -B, -C, -DRB1 и -DQB1. Вероятность подбора оптимального неродственного донора может зависеть от наличия у больного распространенного или уникального HLA-гаплотипа, редких вариантов HLA-аллелей, его этнической принадлежности. Тем не менее, для АллоТГСК с успехом используют ГСК, полученные от не-

родственного донора с несовместимостью по одному из аллелей указанных локусов. При этом отдельные аллели могут быть менее значимыми и, тем самым, различие между этими аллелями не препятствует успешному выполнению АллоТГСК.

Анализ более 20 000 ТГСК, выполненных за последние четверть века, показал, что только половина реципиентов получила трансплантат от донора, совместимого по 10 аллелям (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 локусов). Мнения относительно того, какие аллели рассматривать как менее значимые, расходятся. Так, согласно рекомендациям Национальной программы доноров костного мозга США (NMDP), обязательным должна быть полная совместимость по HLA-A, -B, -C и -DRB1, но не HLA-DQB1. Установлено, что несовместимость по одному из аллелей локусов HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DPA1, HLA-DPB1 донора и реципиента не оказывает влияния на общую выживаемость. Наличие у пары донор — реципиент несовместимости по одному аллелю в локусах HLA-A, -B, -C, -DRB1 было ассоциировано с увеличением летальности больных. Несовместимость по HLA-DQB1 оказывается негативным фактором только в случае несовместимости и по другим аллелям. Показано, что общая выживаемость больных после АллоТГСК от неродственного донора с частичной совместимостью в локусах HLA-A и -DRB1 ниже, чем в группе с частичной совместимостью в локусах HLA-B и -C.

Степень HLA-совместимости донора и реципиента может иметь различную значимость в зависимости от варианта онкогематологического заболевания реципиента или этнической принадлежности больного и донора. Так несовместимость в локусе HLA-C может быть неблагоприятным фактором у больных низкого риска, например, при ранней хронической фазе ХМЛ, и не имеет значимого влияния на результаты АллоТГСК у больных с высоким риском заболевания. Установлено, что в японской популяции несовместимость только по одному аллелю локуса HLA-A приводит к значительному снижению общей выживаемости больных, чего не наблюдалось в других популяциях. При этом несовместимость по одному аллелю локуса HLA-C не оказывала существенного негативного влияния на исход ТГСК в японской популяции, но являлась значимым фактором риска для других этнических групп.

В настоящее время пристальное внимание уделяется проблеме возможной ассоциации ал-

лореактивности со специфическими остатками аминокислот в генах HLA. Это обусловлено предположением о сопряженности высокой вероятности развития тяжелой острой РТПХ с определенной заменой аминокислот в тяжелых цепях HLA I класса.

При отсутствии HLA-идентичного родственного донора и HLA-совместимого неродственного донора рассматривается возможность проведения АллоТГСК с использованием ГСК из альтернативных источников. Альтернативными источниками ГСК являются частично совместимый неродственный донор, гаплоидентичный родственный донор и пуповинная кровь.

Привлекательной чертой использования пуповинной крови в качестве альтернативного источника ГСК является относительная наивность (naivety) иммунной системы новорожденных, что не требует полной HLA-совместимости между больным и донором. Т.е. для основной части кандидатов на АллоТГСК представляется вероятным обнаружение образцов пуповинной крови, которые будут несовместимыми не более чем по 2 из следующих локусов: HLA-A, —В и -DR. Другим немаловажным преимуществом пуповинной крови, как источника ГСК, является отсутствие рисков для доноров, связанных с заготовкой ГСК. Кроме того, речь идет об уже заготовленных образцах, которые имеются в наличии, а также о возможности повторного запроса в случае, если проведение АллоТГСК было отложено по какой-либо причине.

Наряду с несомненными преимуществами пуповинной крови как альтернативного источника ГСК, необходимо учитывать такие негативные факторы, как невозможность заготовить дополнительный объем клеток в случае рецидива или отторжения трансплантата, а также содержание ГСК в образце пуповинной крови, недостаточное для восстановления гемопоэза у взрослого больного. Решением последней проблемы может быть проведение так называемой двойной трансплантации клеток пуповинной крови: для одного больного используют две порции ГСК из разных пуповин. Не менее привлекательным является увеличение числа ГСК в образце путем культивирования клеток пуповинной крови *ex vivo*, а также одновременная инфузия клеток пуповинной крови с моноклеарными клетками периферической крови или мезенхимальными стволовыми клетками. Обнадеживающим способом представляется и введение клеток пуповинной крови непосредственно в костный мозг. Несмотря на эти попытки, следует отметить, что

использование клеток пуповинной крови характеризуется удлинением сроков восстановления кроветворения и, следовательно, риском присоединения инфекций.

Во многих случаях использование клеток пуповинной крови ассоциировано с уменьшением частоты развития острой РТПХ (oРТПХ) по сравнению со случаями, когда источником стволовых клеток является костный мозг или периферическая кровь. Низкая вероятность развития oРТПХ обусловлена наивностью клеток пуповинной крови, проявлением которой является значительно сниженная продукция ими провоспалительных цитокинов, в частности, ФНО α и ИНФ γ .

Показатели выживаемости больных и риск развития рецидива после АллоТГСК с использованием клеточной взвеси пуповинной крови, костного мозга или периферической крови практически не различаются.

При гаплоидентичной АллоТГСК источником стволовых клеток могут быть родственники первой линии: родители, сиблинг или дети, которые частично совместимы с реципиентом, по крайней мере, по одному гаплотипу.

У большинства больных потенциально существует один из возможных гаплоидентичных доноров. Принимая во внимание наличие выраженного различия по системе HLA, при гаплоидентичной ТГСК существует высокая вероятность развития сверхострой РТПХ тяжелой степени или иммуноопосредованного отторжения трансплантата. Для снижения риска возникновения данных осложнений и преодоления несовместимости по системе HLA используются методы по снижению содержания Т-клеток в трансплантате. Это может быть иммуноселекция CD34⁺ клеток. Другой способ — одно- или двукратное введение циклофосфана в дозе, оказывающей лимфоцитотоксическое действие, через несколько дней после инфузии ГСК. В этом случае предполагается селективная деплеция активированных аллореактивных донорских лимфоцитов *in vivo*. Данная методика сопровождается приживлением трансплантата и снижением частоты развития РТПХ. Наряду с этим остается проблема рецидива и присоединения инфекций. Уменьшение уровня лимфоцитов не только предупреждает развитие РТПХ, но и удлиняет сроки восстановления иммунной системы после АллоТГСК.

Предполагается, что гаплоидентичная АллоТГСК может быть более эффективной опцией у больных с лимфоидными неоплазиями. Значительное истощение трансплантата от Т-клеток,

необходимое для предупреждения развития ОРТПХ, способствует развитию опосредованной НК-клетками реакции «трансплантат против опухоли». Действие НК-клеток не ограничено только системой HLA и, тем самым, они обладают способностью распознавать «мишени» посредством комплекса стимулирующих и ингибирующих сигналов, еще окончательно не охарактеризованных.

Одним из регуляторов функции НК-клеток является иммуноглобулинподобный рецептор киллерных клеток (inhibitory killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR), который, взаимодействуя с эпитопами главного комплекса гистосовместимости класса I хозяина, предупреждает повреждение органов хозяина НК клетками. Предполагается, что различие между лигандами KIR донора и реципиента способствует избыточной активации НК-клеток.

Несмотря на то, что наличие разных источников ГСК позволяет рассматривать практически каждого больного, подходящего по соматическому статусу и состоянию болезни, как потенциального кандидата на АллоТГСК, остается множество нерешенных проблем с использованием

каждого из трех возможных альтернативных источников ГСК. Тем самым следует признать, что АллоТГСК с использованием стволовых клеток пуповинной крови от неродственных частично совместимых доноров или родственных гаплоидентичных доноров должна выполняться только в специальных центрах, обладающих опытом проведения подобных видов ТГСК.

Для окончательного решения вопроса о том, что конкретному больному может быть выполнена АллоТГСК, рекомендовано тщательное обследование (табл. 2). Цель — снижение риска тяжелых осложнений, которые могут привести к гибели больного в ранние сроки из-за повреждающего воздействия препаратов режима кондиционирования на органы-«мишени», а также проведение соответствующих профилактических мероприятий в случае прогнозируемого развития осложнений. Помимо этого гематолог, с учетом знания о статусе болезни (табл. 3) и результатов обследования больного, получает возможность корректно выбрать интенсивность режима предтрансплантационной подготовки и спланировать характер лечебного пособия в посттрансплантационном периоде.

Таблица 2.

Рекомендованное обследование кандидатов на ТГСК

Анамнез заболевания
Анамнез жизни
Физикальный осмотр
Подтверждение диагноза (анализ результатов морфологического и гистологического обследования экспертом-морфологом и экспертом-патологоанатомом, анализ результатов радиологического обследования экспертом-радиологом)
Статус по шкале Карновского
Типирование по системе АВО
Клинический анализ крови с дифференцированным подсчетом состава лейкоцитов
Биохимические показатели функционального состояния печени и почек
Фракция выброса левого желудочка (по результатам эхокардиографии или MUGA-сканирования)
Электрокардиография
Рентгенография органов грудной клетки
Пробы на функциональное состояние легких
Тест на беременность (женщины детородного возраста)
Люмбальная пункция (больные с высоким риском или с указанием в анамнезе на поражение центральной нервной системы)
Консультация стоматолога
Серологическое обследование на цитомегаловирус
Серологическое обследование на вирус herpes simplex
Серологическое обследование на вирус varicella zoster
Серологическое обследование на ВИЧ
Серологическое обследование на гепатит В и С

Таблица 3.

Показатели некоторых видов предтрансплантационного обследования, соответствующие критериям отбора больных на ТГСК

Показатель	Значения
Верхняя граница возраста	70–75 лет
Статус по шкале Карнофского	≥60–70
Фракция выброса левого желудочка	≥45 %
Ритм сердечных сокращений	Отсутствие неконтролируемой тахи- или брадикардии
Функция легких	
FEV1	≥50 %
DLCO	≥50 %
Печеночные тесты	
Билирубин	≤2 мг/дл или ≤32 мкмоль/л
АЛТ/АСТ	≤2 ВГН
Активная стадия второй опухоли	Нет
Тест на беременность	Отрицательный
Креатинин в сыворотке крови	≤1,5 мг/до или ≤132 мкмоль/л
Активная неконтролируемая инфекция	Не должно быть

По своей интенсивности режимы предтрансплантационной подготовки или режимы кондиционирования можно разделить на 3 группы:

полностью миелоаблативные, сниженной токсичности (или сниженной интенсивности), немиелоаблативные (табл. 4).

Таблица 4.

Режимы кондиционирования

Миелоаблативные
Бусульфан/ Циклофосфан/ TOT 12 Gy
Циклофосфан/ Этопозид/ TOT 12 Gy
Бусульфан/ TOT 12 Gy
Бусульфан/ Циклофосфан
Бусульфан/ Мелфалан
Со сниженной интенсивностью
Мелфалан/ Флударабин
Бусульфан 4 дня/ Флударабин
Треосульфан/ Флударабин
Флударабин/ Бусульфан/ Тиотепа
Бусульфан 2 дня/ Флударабин
Тиотепа/ АТГ
Тиотепа/ Кэмпас
Мелфалан/ Флударабин/ Кэмпас
Немиелоаблативные
TOT 2 Gy / Флударабин
Флударабин/ Циклофосфан/ TOT 1–2 Gy
Бендамустин/ Флударабин/ Ритуксимаб

Предполагается, что миелоаблативные дозы цитостатических препаратов и/или лучевой терапии способствуют, во-первых, эрадикации значительного объема остаточных опухолевых клеток, во-вторых, иммуносупрессии, необходимой для приживания донорских ГСК и, в-третьих,

подготовке «места» в костном мозге для трансплантируемых ГСК.

Термин «миелоаблативные» подразумевает, что после использованных доз больной неминуемо погибнет, если ему не инфузировать ГСК. В настоящее время миелоаблативные режимы

кондиционирования применяют преимущественно для больных с агрессивными вариантами заболеваний, когда существует необходимость в выраженном противоопухолевом эффекте.

Миелоаблативным режимом является комбинация бусульфана с циклофосфаном или лучевой терапией. Несмотря на выраженный противоопухолевый эффект, продолжением которого является улучшение выживаемости больных, прогностически неблагоприятными вариантами неоплазий, данный режим кондиционирования обычно используют для больных моложе 50–55 лет, учитывая выраженную токсичность и высокий риск смерти от тяжелых осложнений. Следует отметить, что вероятность развития в посттрансплантационном периоде таких осложнений как веноокклюзионная болезнь печени или идиопатическая интерстициальная пневмония повышается у больных, которые до АллоТГСК получали агрессивную цитостатическую терапию или имеют отягощенную коморбидность.

Основанием для разработки и внедрения в клиническую практику немиелоаблативных режимов кондиционирования послужила идея о том, что эффективность АллоТГСК определяется не только миелотоксическим действием режима кондиционирования, но и таким биологическим феноменом, как реакция «трансплантат против лейкоза». Принципиальное участие иммуноопосредованных реакций в осуществлении контроля над остаточными лейкозными клетками обосновано клиническими наблюдениями: при использовании трансплантата со сниженным содержанием Т-лимфоцитов наблюдается высокая частота рецидивов и, напротив, развитие РТПХ ассоциировано со значимым снижением случаев рецидивирования. Эти данные явились основанием предположить целесообразность инфузии донорских лимфоцитов в посттрансплантационном периоде с целью наведения иммунной активности клеток трансплантата. При этом интенсификация иммунных процессов используется не только для предупреждения и лечения рецидива, но также для приживления трансплантата (снижение интенсивности предтрансплантационной подготовки сопряжено с риском отторжения из-за развития реакции хозяин против трансплантата). Таким образом, немиелоаблативные режимы кондиционирования в совокупности с редукцией объема Т-лимфоцитов в трансплантате и инфузией донорских лимфоцитов в посттрансплантационном периоде обеспечивают, с одной стороны, приживление трансплантата, а с другой —

предупреждают или уменьшают тяжесть РТПХ и риск развития рецидива.

Один из первых немиелоаблативных режимов кондиционирования включал тотальное облучение тела (ТОТ) в дозе 2 Gy с дополнительным введением флударабина в суточной дозе 30 мг/м² для усиления ингибиторного воздействия на Т-клетки реципиента. Посттрансплантационная иммуносупрессивная терапия состояла из циклоспорина А (ЦсА) и микофенолат мофетила (ММФ). Результаты данного режима оказались обнадеживающими: короткое пребывание больного в стационаре, низкая потребность в трансфузиях компонентов крови, короткий период нейтропении с уменьшением частоты инфекционных осложнений.

В настоящее время предложено несколько схем режимов кондиционирования сниженной интенсивности, большинство из которых основано на применении флударабина и алкилирующих препаратов (мелфалан, циклофосфан, бусульфан) с добавлением или без добавления анти-Т-лимфоцитарных антител (АТГ, алемтузумаб). Алемтузумаб — эффективное средство профилактики РТПХ. Вместе с тем необходимо учитывать, что в отличие от ТОТ, которое оказывает действие только на иммунную систему реципиента (проведение в период режима кондиционирования), анти-Т-лимфоцитарные антитела оказывают разной степени выраженности воздействие *in vivo* и на клетки реципиента, и на клетки донора. Т.е., в отличие от случаев, когда используется ТОТ и, следовательно, нет воздействия на клетки донора, при назначении алемтузумаба может наблюдаться снижение скорости восстановления иммунитета, следствием чего является подавление реакции «трансплантат против опухоли».

Снижение интенсивности режимов предтрансплантационной подготовки в совокупности с технологией, позволяющей манипулировать иммунными процессами в посттрансплантационном периоде, дают основание при ряде онкогематологических заболеваний рассматривать АллоТГСК как этап, следующий за АутоТГСК. В этом случае первоочередное проведение АутоТГСК дает возможность существенно снизить объем опухолевых клеток, а последующая АллоТГСК с режимом кондиционирования сниженной интенсивности обеспечивает дополнительный противоопухолевый эффект посредством иммуноопосредованных реакций без существенного усиления токсического воздействия.

Реакция трансплантат против хозяина — одно из наиболее серьезных осложнений АллоТГСК. Это иммуноопосредованный процесс, когда донорские Т-лимфоциты действуют на ткани донора, которые они распознают как чужеродные.

Для развития РТПХ необходимы следующие условия. 1. Трансплантат должен содержать иммунологически активные клетки (Т-лимфоциты). 2. Экспрессия на клетках реципиента антигенов, которых нет на клетках донора. 3. Невозможность иммунной реакции со стороны реципиента, обеспечивающей элиминацию трансплантатованных клеток.

Следует отметить, что РТПХ может наблюдаться независимо от степени HLA-

совместимости донора и реципиента, в том числе и в тех случаях, когда источником ГСК является HLA-совместимый сиблинг. Этот феномен обуславливается малыми антигенами гисто-совместимости (mHC). Малые антигены гисто-совместимости — пептиды, которые совместно с MHC представлены на клеточной поверхности и способны индуцировать Т-клеточный ответ.

Выделяют острую и хроническую РТПХ, которые сопровождаются поражением разных органов и характеризуются разными клиническими и гистологическими проявлениями.

В *таблице 5* представлены рекомендации рабочей группы EBMT-ELN по профилактике РТПХ.

Таблица 5.

Рекомендации рабочей группы EBMT-ELN по профилактике и лечению РТПХ

I. Профилактика РТПХ
Миелоаблативные режимы кондиционирования
<p>1. Стандартная профилактика включает комбинацию ЦсА + короткий курс метотрексата. Эквивалентный режим такролимус + метотрексат, но небольшой опыт применения данной схемы в Европе не дает основания рекомендовать ее. В случае применения комбинации такролимус + метотрексат необходимы разработка и утверждение соответствующего протокола в медицинском центре.</p>
<p>2. Антитимоцитарный глобулин снижает частоту развития хронической РТПХ и повышает качество жизни больных в случаях, когда источником стволовых клеток является неродственный донор. Тем самым АТГ может быть включен в профилактические режимы при АллоТГСК от неродственных доноров. При назначении АТГ необходимо следовать рекомендациям EBMT/ELN или утверждать собственные протоколы.</p>
<p>3. Циклоспорин А Начальная доза 3 мг/кг/день. Назначается за день до инфузии ГСК (–1 день). В случае, когда стволовые клетки инфузируются в течение нескольких дней подряд, день первой инфузии считается 0-м днем. Вводится в два приема виде короткой болюсной инфузии. Смена на прием внутрь при возможности. Первая доза, принимаемая внутрь, превышает внутривенную дозу в 2 раза и назначается в 2 приема. Доза адаптируется к концентрации препарата в сыворотке крови или токсическим осложнениям (почечная недостаточность, микроангиопатия, неврологические осложнения) и должна изменяться по показаниям. Планируемая концентрация в сыворотке крови 200–300 мкг/л в течение первых 3–4 недель, затем 100–200 мкг/л в течение 3 месяцев после АллоТГСК, если нет РТПХ или токсических осложнений. Концентрация в сыворотке крови определяется через 12 часов после приема последней дозы (т.е. перед приемом очередной дозы). Длительность профилактики 6 месяцев при отсутствии признаков РТПХ. Доза снижается в течение 3 месяцев при отсутствии признаков РТПХ. При наличии признаков РТПХ доза не снижается до тех пор, пока сохраняются признаки острой или хронической РТП, превышающей умеренную степень кожной формы РТПХ</p>
<p>4. Метотрексат Начальная доза 15 мг/м² вводится в день +1. Три дополнительные дозы по 10 мг/м² вводятся в дни +3, +6 и +11. Введение на +11 день может быть отменено в случае токсических осложнений II степени или выше. Вводится внутривенно болюсно. Адаптации дозы нет, за исключением отмены введения на +11 день (см. выше). Лейковорин назначается всем больным. Лейковорин назначается через 24 часа после каждого введения метотрексата: 3 введения по 15 мг каждые 6 часов после введения метотрексата в день +1, та же дозировка, но 4 введения каждые 6 часов после введения метотрексата в дни +3, +6 и +11. Лейковорин назначается внутрь, при тяжелом мукозите внутривенно.</p>
<p>5. Антитимоцитарный глобулин Используется АТГ-Fresenius (АТГ-F) или Тимоглобулин. Доза АТГ-F составляет 10 мг/кг в течение 3 дней (суммарная доза 30 мг/кг) и доза Тимоглобулина составляет 2,5 мг/кг в течение 3 дней (суммарная доза 7,5 мг/кг). Назначается в дни –3, –2 и –1.</p>
<p>Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью</p>

<p>1. Стандартная профилактика включает назначение циклоспорина А + микофенолат мофетил. Антитимоцитарный глобулин показан для профилактики хронической РТПХ и улучшения качества жизни при АллоТГСК от неродственных доноров. Тем самым, АТГ может быть включен в режим профилактики для АллоТГСК от неродственных доноров. Необходимо придерживаться рекомендаций EBMT/ELN или утверждать собственный протокол и следовать его положениям</p>
<p>2. Циклоспорин А В зависимости от интенсивности режима кондиционирования может назначаться внутривенно или внутрь. Рекомендации по начальной дозировке те же, что и при миелоаблативном режиме кондиционирования. Если назначается прием внутрь, то начальная доза составляет 12 мг/кг/день. Назначение с дня –1. Ежедневная доза распределяется на 2 приема с интервалом в 12 часов. Доза адаптируется к концентрации препарата в сыворотке крови, токсичности (почечная недостаточность, микроангиопатия, неврологические нарушения) или изменяется для модификации химеризма. Планируемая концентрация в сыворотке крови 200–300 мкг/л впервые 3–4 недели, затем 100–200 мкг/л в течение 3 месяцев (если нет РТПХ, токсических осложнений, снижения донорского химеризма). Концентрация в сыворотке крови определяется через 12 часов после приема последней дозы (т.е. перед приемом очередной дозы). Длительность профилактики 6 месяцев, если нет проявлений РТПХ. В случае персистенции болезни или рецидива (по результатам донорского химеризма) профилактика должна быть отменена раньше. Доза снижается в течение 3 месяцев при отсутствии симптомов РТПХ. Доза не снижается в течение периода, пока сохраняются симптомы острой или хронической РТПХ выше умеренной стадии кожной формы РТПХ.</p>
<p>3. Микофенолат мофетил Доза составляет 30 мг/кг/день внутрь, распределенная на 2 приема. Прием начинается с дня +1. Доза адаптируется по токсичности. Длительность профилактического назначения микофенолат мофетила составляет 1 месяц, если донор — сиблинг или 3 месяца, если неродственный или частично совместимый донор. В случае персистенции болезни или рецидива (согласно результатам одного из чувствительных методов) профилактический прием должен быть закончен раньше.</p>
<p>4. Антитимоцитарный глобулин Используется АТГ-F или Тимоглобулин. Доза АТГ-F составляет 10 мг/кг в течение 3 дней (суммарная доза 30 мг/кг) и доза Тимоглобулина составляет 2,5 мг/кг в течение 3 дней (суммарная доза 7,5 мг/кг), назначается в –3, –2 и –1 дни.</p>
<p>Профилактика РТПХ при трансплантации клеток пуповинной крови</p>
<p>1. Рекомендуется комбинация циклоспорина А + микофенолат мофетила с использованием доз и длительностью назначения соответственно рекомендациям для режимов со сниженной интенсивностью.</p>
<p>II. Лечение РТПХ</p>
<p>1. Лечение острой РТПХ</p>
<p>1.1. Первая линия терапии Первая линия терапии острой РТПХ является метилпреднизолон. Лечение инициируется в случае II степени острой РТПХ или выше. Начальная доза метилпреднизолона составляет 2 мг/кг/день. Ежедневная доза распределяется на 2 приема. Длительность начальной дозы составляет 7 дней. Лечение может быть изменено в случае отчетливой прогрессии после 5 дней лечения, но нет данных, что изменения в лечении изменят результат. Снижения дозы в течение первых 7 дней не допускается. Снижение дозы осуществляется медленно и зависит от ответа. Значимых снижений дозы в ранний период не проводится. Отмена не производится до тех пор, пока не исчезнут все признаки РТПХ. Неудача лечения (резистентность к кортикостероидам) определяется как отсутствие ответа после 7 дней лечения или явной прогрессии после 5 дней терапии. Неадсорбируемые кортикостероиды для приема внутрь (будесонид) назначается, совместно с системными кортикостероидами, при желудочно-кишечной форме РТПХ в дозе 9 мг однократно в сутки. Местные кортикостероиды используются при кожной форме РТПХ согласно локальному протоколу. Решение инициировать лечение основывается на основании клинических проявлений. Рекомендуется биопсия кожи до начала лечения, но решение начать лечение не должно зависеть от результатов биопсии. Такие же рекомендации имеются и для биопсии слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта или сигмовидной кишки, если предполагается поражение желудочно-кишечного тракта.</p>
<p>1.2. Лечение второй линии Показанием для второй линии терапии является неудача при лечении метилпреднизолоном (см. выше). Не существует стандартного лечения второй линии терапии острой РТПХ. Наибольшее распространение получили микофенолат мофетил, анти-ФНОα антитела, другие моноклональные антитела, АТГ, экстракорпоральный фотоферез, метотрексат и мезенхимальные стволовые клетки. Продолжение лечения кортикостероидами и ингибиторами кальцинеурина на фоне оптимальной поддерживающей терапии рассматривается как правомочная опция. В центрах должны быть собственные протоколы лечения, а пациенты должны иметь возможность лечиться в рамках клинических исследований.</p>
<p>2. Лечение хронической РТПХ</p>

Показания к инициации лечения хронической РТПХ зависят от варианта и тяжести симптомов и скорости прогрессии симптомов в контексте других параметров, таких как прогностический вариант болезни, химеризм и минимальная остаточная болезнь.

Рекомендовано определение хронической РТПХ согласно рекомендациям Национального института здоровья США. Первой линией терапии вновь диагностированной хронической РТПХ у больных, которые не получают иммуносупрессивной терапии или получают только циклоспорин А (или такролимус), являются кортикостероиды. Если больной уже получает кортикостероиды (например, продолжающееся лечение острой РТПХ), то добавляется циклоспорин А, а доза кортикостероидов увеличивается.

Не существует стандартных опций, если больной уже получает кортикостероиды и циклоспорин А во время начала хронической РТПХ.

Продолжение терапии кортикостероидами и циклоспорином А с оптимальной поддерживающей терапией является оптимальной опцией. Альтернативой может быть участие больного в клинических исследованиях.

Время, необходимое для предварительной оценки первой линии терапии хронической РТПХ, составляет не менее 1 месяца.

Нет стандартных методов второй линии терапии хронической РТПХ. Наиболее частыми опциями второй линии терапии, дополнительно к кортикостероидам, являются экстракорпоральный фотоферез, микофенолат мофетил, ритуксимаб, ингибиторы кальцинеурина, ингибиторы mTOR. В центрах должны быть утверждены собственные протоколы, а больные должны иметь возможность включаться в клинические исследования.

Острая РТПХ диагностируется у 10–18% больных и развивается преимущественно в течение первых 100 дней после АллоТГСК, но после немиелоаблативных режимов кондиционирования может встречаться и в более поздние сроки (так называемая поздняя оРТПХ). Также возможна и сверхтяжелая форма оРТПХ, которая возникает до восстановления нейтрофилов. Описаны случаи сочетания симптомов острой и хронической РТПХ.

Диагностика оРТПХ основана, прежде всего, на клинических находках и нередко осуществляется методом исключения. Любая форма оРТПХ может быть ассоциирована с повышением температуры, при которой не удается обнаружить потенциального возбудителя.

Основными органами, которые вовлечены при оРТПХ, являются кожа, желудочно-кишечный тракт и, реже, печень.

Кожная форма оРТПХ часто проявляется в виде макулопапулезной сыпи, которая обычно появляется на поверхности ладоней, подошв, но может начинаться и на любом другом участке кожи тела. В наиболее тяжелых случаях поражение кожи напоминает токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) с вовлечением значительных участков кожи, изъязвлением слизистых оболочек и кожи, буллезным поражением. Сочетание указанных изменений с гипербилирубинемией и диареей делает диагноз оРТПХ более вероятным. В затруднительных диагностических случаях возможна биопсия кожи. Гистологические находки включают апоптоз в базальном слое эпидермиса, дискератоз, экзоцитоз лимфоцитов, инфильтрацию лимфоцитами в зонах дискератоза эпидермальных кератиноцитов и периваскулярную лимфоидную инфильтрацию в дерме.

Желудочно-кишечная форма оРТПХ в типичных случаях проявляется секреторной диареей,

но также тошнотой, рвотой, анорексией, потерей веса, болями в животе. Диарея может быть значительного объема. В тяжелых случаях нередко выявляется кровотечение вследствие изъязвления слизистой оболочки с последующей кишечной непроходимостью. При эндоскопии необходимо взятие образцов слизистой для последующего гистологического исследования. При этом выявляют тела на дне крипт, изъязвления крипт и слущивание поверхностного эпителия. При компьютерной томографии желудочно-кишечного тракта можно выявить расширение просвета, утолщение стенки тонкой кишки либо уровни воздушно-жидкостного наполнения (чаши Клойбера), приводящие к кишечной непроходимости.

Печеночная форма оРТПХ обычно проявляется желтухой и холестазом с повышением конъюгированного билирубина, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы. Нередкими симптомами являются болезненная гепатомегалия, темная моча, обесцвеченный стул, задержка жидкости. Выявляются и неспецифические симптомы: лихорадка, потеря аппетита, тошнота. В тяжелых случаях больные жалуются на зуд кожи. При гистологическом исследовании печени выявляется субэндотелиальное воспаление, лимфоидная инфильтрация портальных областей, перихолангит (воспаление тканей, окружающих желчные протоки в зоне ворот печени) и деструкция желчевыводящих протоков.

В тех случаях, когда не проводится снижение числа Т-лимфоцитов в трансплантате, больные получают иммуносупрессивную профилактику РТПХ. Наиболее частая схема профилактики РТПХ — комбинация ингибиторов кальцинеурина (циклоспорин А или такролимус) с метотрексатом. Такролимус представляется более эффективным средством для профилактики оРТПХ чем циклоспорин А, но его применение не улучшает показатели выживаемости. При не-

миелоаблативных режимах кондиционирования циклоспорин А комбинируют с микрофенолат мофетиллом, который подавляет преимущественно активированные Т-лимфоциты посредством блокирования *de novo* синтеза пурина.

Другой способ профилактики оРТПХ — деплеция Т-клеток в трансплантате. Неспецифические методы деплеции ассоциированы с высокой частотой отторжения трансплантата, рецидивов и инфекционных осложнений. Предпочтительнее специфическая деплеция аллореактивных Т-лимфоцитов. Например, назначение циклофосфана через несколько дней после гаплоидентичной АллоТГСК, когда наблюдается стимуляция аллореактивных Т-лимфоцитов. Может быть

применен и способ селективной деплеции аллореактивных Т-лимфоцитов *ex vivo*. В этом случае клетки донора экспонируются с антигенами реципиента *ex vivo*, а затем нагружаются анти-CD25 антителами для удаления активированных Т-лимфоцитов перед ТГСК.

Возможны и другие методы профилактики, в частности, модификация ко-стимулирующих сигналов. Перспективным методом является использование мезенхимальных стволовых клеток, обладающих иммуномодулирующим и иммуносупрессивным действием, назначение которых совместно со стероидами может рассматриваться как первая линия терапии оРТПХ. Стадирование оРТПХ представлено в *таблицах 6 и 7*.

Таблица 6.

Стадирование острой реакции «трансплантат против хозяина»

Стадия	Желудочно-кишечный тракт		Печень (билирубин)	Кожа (% поверхности тела)
	Нижний отдел	Верхний отдел		
1	Диарея < 500 мл/дн	Тошнота/Рвота	2–3 мг/дл	Сыпь < 25 %
2	Диарея 500–1000 мл/дн		3–6 мг/дл	Сыпь 25–50 %
3	Диарея 1000–1500 мл/дн		6–15 мг/дл	Генерализованная эритродермия
4	Диарея >1500 мл/дн		>15 мг/дл	Буллы / Десквамация

Таблица 7.

Стадирование острой реакции «трансплантат против хозяина»

Общая клиническая стадия	Желудочно-кишечный тракт	Верхний отдел желудочно-кишечного тракта	Печень	Кожа
I	0	0	0	1–2
II	1	1	1	3
III	2–3		2–4	-
IV	4		-	4

Для лечения оРТПХ I степени необходимости в назначении системной терапии нет. Так, для лечения кожной формы оРТПХ можно воспользоваться кремами, содержащими стероиды. Антигистаминные препараты могут облегчить зуд кожи. Необходимо мониторировать концентрацию ингибиторов кальцинеурина (в частности, циклоспорина А) и в случае субоптимального уровня в сыворотке крови дозу препарата следует скорректировать.

При оРТПХ II–IV степени рекомендовано адаптировать проводимую иммуносупрессивную терапию к клинической ситуации и усилить ее дополнительным назначением препаратов системного действия. Так, если больной принимает циклоспорин А, то его доза должна быть оптимизирована для поддержания терапевтической концентрации в сыворотке крови. Если ранее цикло-

спорин А был отменен, то возможно его повторное назначение. В случае нейротоксического эффекта возможна замена циклоспорина А на такролимус.

В течение уже многих лет в качестве первой линии терапии II–IV степени оРТПХ и сверхострой РТПХ рассматриваются кортикостероиды. Отсутствие ответа на кортикостероиды в течение короткого времени сопряжено с увеличением смертности от ТГСК. Нет стандартных рекомендаций по оптимальной дозе и длительности лечения оРТПХ кортикостероидами. Так, период времени, необходимый для решения вопроса о резистентности к кортикостероидам, колеблется от 5 до 7 дней с последующим переходом на снижение дозы. При лечении печеночной и желудочно-кишечной формы оРТПХ для оценки эффективности терапии кортикостероидами требуется больший период времени.

Наиболее частая доза кортикостероидов, используемая для лечения оРТПХ, составляет от 1 до 2 мг метилпреднизолон/кг веса больного. Дальнейшее увеличение дозы кортикостероидов не сопровождается улучшением результатов. Поэтому доза метилпреднизолон более 2 мг/кг/день в рутинной клинической практике не рекомендуется.

Для лечения желудочно-кишечной формы оРТПХ могут назначаться неадсорбируемые кортикостероиды: будесонид и беклометазон. Назначение неадсорбируемых кортикостероидов может сопровождаться снижением дозировки системных кортикостероидов.

Кортикостероиды эффективны менее чем у 50% больных.

Вторая линия терапии оРТПХ может быть инициирована, если нет ответа на комбинацию внутривенного метилпреднизолон в дозе 2 мг/кг с ингибиторами кальциреурина в течение 5 дней или выявляется прогрессирующее нарастание симптомов в течение 72 часов.

Вторая линия терапии оРТПХ включает экстракорпоральный фотоферез, микофенолат мофетил, анти-ФНОα антитела, ингибиторы рапамицина (ингибиторы mTOR). При отсутствии ответа на одну из опций второй линии терапии больному назначается другая опция второй линии.

При экстракорпоральном фотоферезе ультрафиолетовому облучению подвергается взвесь лейкоцитов больного, к которой предварительно добавляется 8-метоксипсорален. После возврата больному облученной крови лейкоциты, в том числе и Т-лимфоциты, подвергаются апоптозу. Последующий фагоцитоз лейкоцитов антигенпрезентирующими клетками приводит к модификации иммунного гомеостаза посредством регуляции продукции цитокинов. Целесообразность назначения анти-ФНОα антител (инflixимаб, этанерсепт) обосновывается непосредственным вовлечением провоспалительных цитокинов, включая и ФНО-α, в развитие оРТПХ: активируют антигенпрезентирующие и эффекторные клетки, вызывают непосредственное повреждение тканей.

Иммуносупрессивный эффект сиролимуса (рапамицин) опосредован подавлением mTOR. Назначение сиролимуса может осложниться развитием гемолитико-уремического синдрома и гиперлипидемии, особенно при назначении в комбинации с ингибиторами кальцинеурина. Рекомендуемая концентрация сиролимуса в сыворотке крови 4–8 нг/мл. Микофенолат мофетил — дериват микофеноловой кислоты, которая

блокирует синтез пурина в лимфоцитах путем селективного и обратимого ингибирования монофосфат дегидрогеназы.

Возможными лечебными опциями для лечения оРТПХ в настоящее время рассматриваются мезенхимальные стволовые клетки, обладающие способностью модулировать иммунный и воспалительный ответы, алемтузумаб, пентостатин, метотрексат, антитимоцитарный глобулин, регуляторные Т-лимфоциты (Трег).

Ритуксимаб, талидомид и азатиоприн не рекомендованы для лечения оРТПХ.

Хроническая РТПХ (хрРТПХ) в отличие от острой охарактеризована хуже. За последние 25 лет частота развития хрРТПХ практически не изменилась. Причины в увеличении числа долгожителей и, следовательно, потенциальных кандидатов на возникновение хрРТПХ, а также в повсеместном использовании периферической крови как источника ГСК. Хроническая РТПХ диагностируется у 25–80% долгожителей после АллоТГСК.

Развитие хрРТПХ ассоциировано со значительным ухудшением качества жизни и поздней летальностью, не связанной с развитием рецидива. С другой стороны отмечается низкая частота рецидивирования вследствие лучшего контроля над опухолевыми клетками.

Исторически принято считать, что хрРТПХ развивается спустя 100 дней после выполнения АллоТГСК. Тем не менее, не исключено, что хрРТПХ может развиваться и в течение первых 100 дней.

Проявления хрРТПХ крайне вариабельны, что нередко затрудняет ее корректную диагностику. У многих больных отмечается полное разрешение проявлений хрРТПХ с отменой лекарственных препаратов. В то же время, у других больных хрРТПХ может характеризоваться крайне тяжелым течением и рефрактерностью к проводимой терапии.

Проявления хрРТПХ существенно отличаются от проявлений оРТПХ. При хрРТПХ возможно поражение любого органа, которое часто напоминают классические аутоиммунные болезни, такие как системная красная волчанка, синдром Шегрена, системная склеродермия.

При выявлении диагностических признаков, характерных для хрРТПХ, нет необходимости дальнейшего обследования больного. Это пойкилодермия, поражения кожи, слизистой полости рта или гениталий, напоминающие поражения при красном плоском лишае, контрактуры суставов.

Другая группа признаков не типична для хрРТПХ и при их обнаружении необходимы дополнительные исследования, включая биопсию. Это депигментация кожи, дистрофия ногтевых пластинок, алопеция, ксеростомия, мукоцеле, изъязвление слизистой полости рта, сухой кератоконъюнктивит, миозит и др.

Изначально выделяли ограниченную и распространенную формы хрРТПХ. В последующем по рекомендациям Национального института здоровья США стали выделять 4 степени поражения, 1 — минимальное, 2 — умеренное и 3 — тяжелое поражение органа. На основании оценки поражения отдельных органов определяется общая степень тяжести хрРТПХ. Низкая степень хрРТПХ характеризуется поражением одного или двух органов 1 степени, но нет поражения легких. Умеренная степень хрРТПХ отличается поражением трех органов 1 степени, не более одного органа 2 степени и легких 1 степени. В случае поражения любого органа 3 степени или легких 2–3 степени верифицируется тяжелая хрРТПХ.

Оценка степени тяжести хрРТПХ инициируется через 3 месяца после АллоТГСК с последующим рестадированием через каждые 3 месяца.

Первой линией терапии хрРТПХ являются кортикостероиды. Эффективность первой линии терапии хрРТПХ составляет 20% у взрослых и 50% у детей. При прогрессии симптомов в течение первых 4 недель первой линии терапии или отсутствии улучшения симптомов в течение 8–12 недель инициируется вторая линия терапии. Для больных, резистентных к стероидам, предложены разные способы, эффективность большинства из которых была продемонстрирована в исследованиях с одной линией терапии. Это затрудняет разработку алгоритма лечения хрРТПХ и, прежде всего, выбор второй линии терапии в случае неэффективности кортикостероидов. Так, перспективным способом рассматривалось добавление микофенолата мофетила к стероидам. Но исследование по изучению данной комбинации было закрыто из-за неэффективности и увеличения смертности (табл. 8 и 9).

Таблица 8.

Первая линия терапии хронической РТПХ

Агент	Дозировка	Осложнения Частота ответа	Комментарии
Кортикостероиды	<ul style="list-style-type: none"> • 0,5–1,0 мг/кг в течение 2 нед с последующим снижением на 25% каждую нед с тем, чтобы через 6–8 нед перейти на альтернирующий прием по 1 мг/кг через день. • В случае тяжелой РТПХ доза 1,0 мг/кг может назначаться на 2–3 мес и затем снижаться на 10–20% каждый мес с общей длительностью лечения до 9 мес. • Период альтернативной дозы может быть заменен на прием стабильной дозы в течение 2–3 мес и затем снижаться на 10–20% каждый мес до дозы в 0,5 мг/кг. • Последующий темп снижения зависит от клинического ответа 	<ul style="list-style-type: none"> • Остеонекроз, остеопороз, диабет • Полная ремиссия у 30–50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Основной препарат лечения хрРТПХ • Желательная тактика — снизить назначение из-за риска развития осложнений
Блокаторы кальцинеурина со стероидами		<ul style="list-style-type: none"> • Нефротоксичность, гипертензия • Полная ремиссия у 30–50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Снизить назначение кортикостероидов, снижение частоты остеонекроза
Микофенолат мофетил со стероидами		<ul style="list-style-type: none"> • Желудочно-кишечные расстройства, инфекции • Полная ремиссия у ~ 30–50% 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенный риск вирусных инфекций, ассоциированный с приемом стероидов

Агент	Дозировка	Осложнения Частота ответа	Комментарии
Комбинация микофенолат мофетила с блокаторами кальцинеурина и стероидами		• Желудочно-кишечные расстройства, инфекции	• Нет увеличения эффективности по сравнению с блокаторами кальцинеурина и стероидами • Увеличение риска рецидива
Азатиоприн		• Цитопения, риск инфекции	• Повышение смертности
Талидомид		• Нейротоксичность, сонливость, запоры	• Низкий эффект в качестве первой линии терапии

Таблица 9.

Вторая линия терапии хронической РТПХ

Агент	Частота ответа Осложнения	Комментарии
Стероиды	• Остеопороз, остеонекроз, диабет	• Принципиальное значение
Фотоферез	• 60–70 % • Полная ремиссия ~30 % • Инфицирование доступа в вену	• Необходим доступ к центральной вене, предупреждает необходимость в назначении стероидов, хорошая переносимость
Ингибиторы mTOR (сиролимус, такролимус)	• ~60 % • Полная ремиссия ~20 % • Ангиопатия, ассоциированная с проведением ТГСК, гиперлипидемия, гематотоксичность	• Увеличение риска микроангиопатии при комбинации с блокаторами кальцинеурина, необходим мониторинг анализов крови
Микофенолат мофетил	• ~50 % • Полная ремиссия ~10 % • Желудочно-кишечные расстройства, риск вирусных инфекций, высокий риск рецидива	• Снижает назначение стероидов
Ингибиторы кальцинеурина (циклоспорин, такролимус)	• Нефротоксичность, гипертензия	• Снижает прием стероидов, необходим мониторинг показателей крови
Метотрексат	• ~50 % • Полная ремиссия ~10–20 % • Гематотоксичность	• Наилучшие результаты при поражении кожи и слизистых оболочек, противопоказан в случае выпота в плевральную полость или асците
Высокие дозы стероидов	• ~50–75 % (только частичная ремиссия) • Риск инфекций	• Быстрый контроль РТПХ
Облучение торакоабдоминальной области	• ~50 % • Полная ремиссия ~25 % • Гематотоксичность	• Наилучшие результаты при фасциитах, поражении кожи и слизистых оболочек
Гидроксихлорохин	• ~25 % • Полная ремиссия ~10 % • Желудочно-кишечные осложнения	• Наилучшие результаты при поражении кожи, слизистых оболочек и печени
Клофазимин	• ~50 % (только частичная ремиссия) • Желудочно-кишечные осложнения, гиперпигментация	• Наилучшие результаты при поражении кожи и слизистых оболочек
Пентостатин	• ~50 % • Полная ремиссия ~10 % • Гематотоксичность, риск инфекций	• Наилучшие результаты у детей
Ритуксимаб	• ~50 % • Полная ремиссия ~10 % • Риск инфекций	• Эффективен в случае ассоциации с аутоантителами и склеродермическим поражением кожи

Агент	Частота ответа Осложнения	Комментарии
Иматиниб	<ul style="list-style-type: none"> • ~50 % • Полная ремиссия ~20 % • Задержка жидкости 	<ul style="list-style-type: none"> • Эффективен преимущественно при склеродермической форме хрРТПХ и облитерирующем бронхиолите
Талидомид	<ul style="list-style-type: none"> • ~20–30 % (только частичная ремиссия) • Нейротоксичность, сонливость, запоры 	<ul style="list-style-type: none"> • Для одновременного лечения хрРТПХ и рецидива множественной миеломы
Азатиоприн	<ul style="list-style-type: none"> • Гематологическая токсичность, риск инфекций 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенный риск опухолевых заболеваний слизистой ротовой полости рта
Ретиноиды	<ul style="list-style-type: none"> • ~60 % (только частичная ремиссия) • Поражение кожи, гиперлипидемия 	<ul style="list-style-type: none"> • Эффективны при склеродермическом поражении кожи
Алемтузумаб	<ul style="list-style-type: none"> • Риск инфекций 	<ul style="list-style-type: none"> • Последняя опция для рефрактерной хрРТПХ
Этанерсепт	<ul style="list-style-type: none"> • Риск инфекций 	<ul style="list-style-type: none"> • Для лечения смешанной (острой и хрРТПХ) или желудочно-кишечной формы хрРТПХ

Предполагается, что развитие хрРТПХ, так же как и оРТПХ, опосредовано Т-клетками. Вместе с тем обнаружение у больных с хрРТПХ аутоантител к рецепторам PDGF (ростовому фактору из тромбоцитов) и минорным антигенам главного комплекса гистосовместимости свидетельствует о вероятной роли и В-клеток в формировании феномена хрРТПХ. Этим, в частности, объясняется эффект от введения ритуксимаба у части больных с хрРТПХ. Не исключено также, что развитие и персистенция хрРТПХ могут быть ассоциированы с дисрегуляцией гомеостаза В-клеток.

Веноокклюзионная болезнь (ВОБ) печени является осложнением режима кондиционирования. Данное состояние известно также как синусоидальный обструктивный синдром, учитывая характерные гистопатологические находки. Частота ВОБ печени в разных исследованиях

варьирует от 0 % до 60 %, в среднем 14 %, и ее возникновение ассоциировано с факторами риска. Развитие тяжелой ВОБ печени наблюдается обычно в течение первых 3 недель после ТГСК и сопряжено с высокой летальностью: 90 % к +100 дню.

Диагностика ВОБ печени базируется на клинических показателях (табл. 10). Больные, которым проводится АллоТГСК, должны ежедневно измерять вес тела и суточный диурез. Необходимо ежедневно определять размеры печени и симптомы асцита, исследовать печеночные показатели, включая щелочную фосфатазу, АлАТ, билирубин и гаммаглутамилтрансферазу. При проведении АутоТГСК также ежедневно измеряется суточный диурез, а исследование печеночных показателей осуществляется реже: несколько раз в неделю.

Таблица 10.

Критерии диагностики ВОБ

Модифицированные критерии Shulman & Hinterberger	Балтиморские критерии
Два показателя в течение не менее 20 дней после ТГСК	Билирубин >34,2 микромоль/л (2 мг/дл) в пределах 21 дн после ТГСК и два из следующих показателей
Билирубин >34,2 микромоль/л (2 мг/дл)	Гепатомегалия
Гепатомегалия или боли в правом верхнем квадранте	Асцит
Прибавка веса (на >2 % от веса перед ТГСК)	Прибавка веса (>5 % от веса перед ТГСК)

Степень тяжести ВОБ печени определяется преимущественно ретроспективно. Если больной не нуждается в активном лечении, то диагностируется легкая степень. Если ВОБ печени явилась причиной смерти больного или персистирует в течение периода, превышающего срок +100 день после ТГСК, то устанавливается тяжелая форма.

У больных фиксируется обычно дисфункция одного или нескольких органов. Чаще всего это респираторные, сердечные или почечные расстройства. Т.е. маркером тяжести ВОБ печени является полиорганная недостаточность.

Риску развития ВОБ печени способствует несколько факторов. Принципиальным является предшествующее заболевание печени. Не-

редко это печеночная дисфункция вследствие предшествующего лечения, включая облучение брюшной полости. Другие неблагоприятные факторы — вирусные гепатиты, избыток железа, например, у больных талассемией. Негативное действие оказывает источник ГСК и режим кондиционирования. Так, высокая вероятность развития ВОБ печени существует при использовании бусульфана особенно в сочетании с циклофосфаном и, напротив, низкая при режимах кондиционирования сниженной интенсивности. Риск возникновения сопряжен также с возрастом больного, исходным заболеванием и видом ТГСК: выше при аллогенной и повторной.

Интерпретация изменений печеночных тестов затруднительна, т.к. может быть результатом РТПХ, инфекций, лекарственной токсичности и др. Диагностика значительно облегчается в случае проведения гистологических исследований и методов визуализации печени (УЗИ, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), позволяющих исключить, прежде всего, другие причины печеночной дисфункции, т.к. диагноз ВОБ основан преимущественно на клинических показателях.

Обнаружение в гистологических препаратах вначале окклюзии малых печеночных вен, а в последующем повреждений печеночных синусоидов послужило основанием для определения болезни: ВОБ и обструктивный синусоидальный синдром, соответственно.

На ранних стадиях развития ВОБ выявляются повреждение эндотелия синусоидов и малых печеночных вен, периадвентициальный фактор VIII, трансмуральный, печеночный и синусоидальный фибрин, но нет тромбозов. Описаны случаи геморрагических гепатоцеллюлярных некрозов. Поздняя стадия характеризуется фиброзной облитерацией малых печеночных вен. Тяжелая форма ВОБ характеризуется эксцентричным ламинарным стенозом и флебосклерозом малых печеночных вен. Разбирая гистологические находки, следует отметить, что проведение биопсии печени у большинства больных представляется проблематичным из-за тромбоцитопении. В таких случаях возможно выполнение трансюгулярной биопсии печени.

В качестве диагностического маркера ВОБ печени может быть использован уровень ингибитора активатора плазминогена, тип 1 (РАI-1). В отличие от больных с РТПХ или другими повреждениями печени у больных ВОБ печени отмечается значительное повышение уровня РАI-1. При этом снижение уровня РАI-1 сопря-

жено с положительными результатами лечения.

Вероятность развития ВОБ определяется сочетанием факторов риска с интенсивностью режима кондиционирования. Тем самым представляется оправданной попытка снизить негативное влияние отдельных факторов риска. Так, у больных талассемией необходимо снизить запасы железа в печени. Напротив, если превентивные мероприятия невозможны, следует использовать режимы сниженной интенсивности. Так, степень тяжести ВОБ печени значимо ниже при включении тресульфана в состав режима предтрансплантационной подготовки. Внутривенное введение бусульфана с мониторингом и поддержанием концентрации препарата в сыворотке крови в пределах терапевтического уровня также может значимо снизить вероятность развития ВОБ печени.

С целью профилактики ВОБ печени применяют дефибротид, одноцепочечный полидеоксирибонуклеотид с антитромботическими, антивоспалительными и антиишемическими свойствами. Препарат оказывает протективный эффект при повреждении клеток эндотелия и не ассоциирован с повышенным риском кровотечения, несмотря на снижение прокоагулянтной активности, повышение фибринолиза и модулирующее действие на тромбоциты. Другие препараты — урсодезоксихолиевая кислота и гепарин. Используют как нефракционированный, так и низкомолекулярный гепарин. При назначении нефракционированного гепарина в дозе 100 Ед/кг/день в виде суточного внутривенного введения с дня -8 и до дня +30, частота развития ВОБ печени была значимо ниже, чем в контрольной группе.

Выбор препаратов для лечения ВОБ печени небольшой: дефибротид, метилпреднизолон. Описано назначение метилпреднизолона по 0,5 мг/кг внутривенно дважды в день, 14 введений или по 500 мг/м² внутривенно каждые 12 часов, 6 введений. Использование в рутинной практике активатора тканевого плазминогена и N-ацетилцистеина не рекомендовано.

Основным ограничением к проведению АллоТГСК является высокая частота тяжелых осложнений и смертность. Уровень смертности в первые 100 дней составляет приблизительно 7% в группе больных с ремиссией острого лейкоза после АллоТГСК от совместимого родственного донора и 27% у больных с резистентными вариантами острого лейкоза после АллоТГСК от совместимого неродственного донора. Основные причины смертности, связанные с про-

ведением ТГСК: РТПХ (17% при совместимом родственном доноре и 19% при совместимом неродственном доноре) и инфекционные осложнения (12% при совместимом родственном доноре и 17% при совместимом неродственном доноре). При развитии тяжелой формы оРТПХ погибают 70–90% больных.

Крайне неблагоприятным прогностическим фактором является рецидив после АллоТГСК: 2-летняя выживаемость не превышает 14–16%. Отсутствие рецидива в течение 2 лет после АллоТГСК сопряжено с долгосрочной выживаемостью 80–92% больных. Тем не менее, после АллоТГСК вполне ожидаемо укорочение длительности жизни больных на 15–20 лет по сравнению с общей популяцией. Даже после 2 лет безрецидивной выживаемости у 41% больных развивается рецидив заболевания с летальным исходом.

В настоящее время расширяется арсенал лечебных методик, цель которых предупредить развитие рецидива после АллоТГСК посредством наведения иммуноопосредованной реакции трансплантат против опухоли с минимальным риском развития РТПХ. Для этого используют инфузию Трег, удаление из трансплантата $\alpha\beta$ CD19 Т-лимфоцитов, адоптивную иммунотерапию НК-клетками, противоопухолевую вакцинацию, введение моноклональных антител, селективную аллодеплецию Т-лимфоцитов и другие методики. Так, предполагается, что Трег, индуцируя иммунную толерантность, предупреждают развитие РТПХ, но не препятствуют проявлениям реакции «трансплантат против опухоли».

Проведение АутоТГСК как этапа консолидации обосновано, прежде всего, дозозависимой эффективностью цитостатических препаратов и/или лучевой терапии, что сопровождается значимым снижением объема опухолевых клеток. А так как интенсивность используемых схем превышает толерантность костного мозга, то возникает необходимость в восстановлении функции ГСК посредством трансфузии предварительно заготовленных кроветворных клеток. Инфузированные клетки, попадая в костный мозг («homing»), восстанавливают гемопоэтическую функцию, сокращая тем самым длительность периода фатальной цитопении.

При сохранной чувствительности лейкозных клеток к цитостатическим препаратам проведение АутоТГСК способно обеспечивать длительный контроль над болезнью. При этом нет иммуноопосредованных осложнений и нет длительного периода восстановления иммунной системы, присущих АллоТГСК.

Основные этапы АутоТГСК следующие: заготовка аутологичных ГСК; криоконсервация и хранение заготовленных ГСК; режим кондиционирования; размораживание и инфузия аутологичных ГСК; терапия поддержки на период приживания аутотрансплантата.

При отборе больных на АутоТГСК проводится анализ данных, позволяющих оценить статус болезни и состояние больного. Это обусловлено, во-первых, тем, что ГСК должны быть заготовлены у больных, которые предварительно получали разной интенсивности цитостатическую и/или лучевую терапию. Агрессивное лечение может оказать негативное влияние на функциональное состояние стромального микроокружения, репулпационный потенциал заготавливаемых ГСК и их количество и, как следствие, может явиться причиной отсроченного приживания аутотрансплантата с вытекающими последствиями. С другой стороны, недостаточная санация костного мозга от опухолевых клеток может быть причиной контаминации аутотрансплантата значительным объемом лейкозных клеток или развития раннего рецидива из клеток, которые не удалось элиминировать режимом кондиционирования. Помимо этого необходимо учитывать прогностический вариант заболевания, т.к. эффективность АутоТГСК крайне низкая в случае неблагоприятного варианта болезни или прогрессирования заболевания, нередко выявляемого в момент инициации режима кондиционирования. Немаловажным фактором является также возраст больного, его общесоматический статус и коморбидность.

Тщательный отбор необходим и для профилактики инфекционных осложнений в посттрансплантационном периоде, предупреждения реактивации ранее существовавших грибковых и/или вирусных инфекций. Так, у ВИЧ-позитивных больных, у которых содержание CD4⁺ лимфоцитов в периферической крови ≥ 100 /мкл, а также отсутствует или выявляется низкая вирусная нагрузка $< 10\,000$ копий/мл, при проведении АутоТГСК не возникает серьезных осложнений и не возрастает частота летальных исходов. Не является абсолютным противопоказанием и обнаружение вирусов гепатита В и С. Но у этих больных имеется высокий риск реактивации вируса в посттрансплантационном периоде, развития веноокклюзионной болезни, цирроза печени и даже фульминантного гепатита.

Общесоматический статус по шкале Карновского перед проведением АутоТГСК должен быть не ниже 70, показатели фракции выброса

левого желудочка не ниже 45–50%. Обязательным элементом обследования больных является оценка функционального состояния легких, почек и печени.

Аутологичные ГСК заготавливаются из периферической крови или костного мозга. В качестве маркера ГСК используется антиген CD34.

При заготовке ГСК из костного мозга необходима эпидуральная или общая анестезия. Костномозговая взвесь в объеме 1000 мл (10–15 мл/кг) эксфузируется из задней подвздошной кости посредством многочисленных пункций (около 100).

В настоящее время в большинстве случаев заготовка ГСК осуществляется из периферической крови, что намного проще традиционного способа из костного мозга. При этом используются клеточные сепараторы. Обрабатывается 12–18 литров периферической крови. Процесс заготовки занимает не более 3–4 часов.

Минимальное количество клеток, заготавливаемых для АутоТГСК, должно быть 2×10^6 CD34⁺/кг веса больного. В случае получения аутотрансплантата с содержанием $1-2 \times 10^6$ CD34⁺/кг вопрос о возможности проведения АутоТГСК должен решаться индивидуально по результатам анализа лабораторных и клинических показателей, отражающих статус больного и состояние болезни.

Максимальное количество CD34⁺ клеток, которое представляется оптимальным для проведения АутоТГСК, неизвестно. Следует предполагать, что больший объем заготовленных ГСК может быть ассоциирован с укорочением сроков приживления. Так, заготовка 5×10^6 CD34⁺/кг сопровождается более быстрым темпом восстановления тромбоцитов и, соответственно, меньши-

ми затратами на терапию поддержки в посттрансплантационном периоде, нежели при заготовке 3×10^6 CD34⁺/кг. Но при этом необходимо соблюдать баланс между числом заготавливаемых CD34⁺ клеток и количеством аферезов. В ряде случаев предпочтительнее заготовить $2,5 \times 10^6$ CD34⁺/кг за один сеанс афереза, нежели пытаться получить 5×10^6 CD34⁺/кг за несколько сеансов. Заготовка большего числа клеток необходима при планировании нескольких АутоТГСК. В этом случае число заготавливаемых клеток должно быть удвоено по отношению к уровню, который заготавливается в конкретном центре для одиночной ТГСК.

Мобилизация ГСК осуществляется посредством ростовых факторов. Обычно это Г-КСФ, назначаемый в виде монотерапии или комбинации с химиотерапией. Для увеличения числа заготавливаемых клеток добавляют плериксафор, который является малой молекулой, обладающей способностью подавлять CXCR4, что увеличивает число ГСК, мигрирующих из костного мозга в периферическую кровь.

Невозможность заготовить нужное количество ГСК обычно ассоциировано с предшествующей лучевой терапией и/или агрессивной цитостатической терапией (например, Нурек-СVAD или схем, содержащих флударабин), старшим возрастом больного, поражением костного мозга. В этих случаях предпочтение следует отдавать режиму мобилизации, включающему химиотерапию и/или плериксафор. У больных множественной миеломой, которым планируется заготовка ГСК для последующей АутоТГСК, необходимо избегать длительного назначения в предтрансплантационном периоде мелфалана, леналидомида и лучевой терапии (табл. 11).

Таблица 11.

Факторы, ассоциированные с возможной неудачной мобилизацией

Исходные показатели	Во время мобилизации
Связанные с лечением	Низкое число CD34 ⁺ клеток в периферической крови
Многочисленные курсы предшествующей химиотерапии	Тромбоцитопения
Предшествующее назначение мелфалана, флударабина, режимов с содержанием платины, алкилирующих препаратов, леналидомида	Низкое число CD34 ⁺ клеток в периферической крови перед аферезом
Предшествующая лучевая терапия на костный мозг	Низкое число клеток, заготовленных в 1-й день афереза
Связанные с больным	
Старший возраст	
Диагноз неходжкинской лимфомы	
Диабет	
Связанные с костным мозгом	
Поражение костного мозга	
Тромбоцитопения	

Стандартный рекомендаций по технике сепарации периферической крови и костного мозга нет.

Объем периферической крови, подвергавшийся обработке в процессе афереза, увеличивается в случае недостаточной мобилизации ГСК, т.е. в том случае, когда количество CD34⁺ клеток в периферической крови менее 10–20 /мл крови.

При проведении афереза рекомендован тщательный мониторинг за составом электролитов, показателями коагулограммы. Трансфузии донорских эритроцитов и тромбоконцентрата для коррекции анемии и тромбоцитопении показаны до и/или после сеансов афереза, но не во время процедуры. Независимо от объема крови, подвергнутой обработке, не рекомендуется увеличивать сроки проведения аферезов на период более 4 дней. В случае неудачной мобилизации показана ремобилизация.

Для выявления случаев плохой мобилизации ГСК рекомендован мониторинг за уровнем CD34⁺ клеток до начала аферезов. В случае плохой мобилизации показано назначение плериксафора. Другие показания к назначению плериксафора: необходимость заготовить максимально возможное число ГСК, невозможность отследить уровень CD34⁺ клеток в периферической крови, необходимость минимизировать число аферезов.

При необходимости выполнить ремобилизацию рекомендовано использовать плериксафор, даже если предшествующее введение препарата не сопровождалось заготовкой адекватного числа CD34⁺ клеток. Костный мозг как источник ГСК должен быть зарезервирован как 3 линия для больных, которые не могут быть включены в клинические исследования.

Причиной рецидива после АутоТГСК являются резидуальные клетки, нечувствительные к высоким дозам цитостатических препаратов, или опухолевые клетки, реинфузированные с аутотрансплантатом.

Способом снижения риска реинфузии лейкозных клеток является очистка аутотрансплантата. Для этого используется метод *in vivo*, когда, например, моноклональные анти-CD20⁺ антитела вводятся больным неходжкинскими лимфомами во время мобилизации. Возможна также очистка *ex vivo* с применением моноклональных антител или путем селекции CD34⁺ клеток. Тем не ме-

нее, не всегда уменьшение контаминации трансплантата лейкозными клетками сопровождается улучшением результатов АутоТГСК.

Вариант режима кондиционирования, используемого при проведении АутоТГСК, зависит от вида заболевания. Так, для больных множественной миеломой стандартным является режим Mel200 (мелфалан в дозе 200 мг/м²). В тех случаях, когда имеется снижение функционального состояния почек, может быть использован режим Mel140 (мелфалан в дозе 140 мг/м²). Для больных лимфоидными неоплазиями наиболее часто используются режимы СВУ (циклофосфан, этопозид, кармустин), ВЕАМ (кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан), ВЕАС (кармустин, этопозид, цитарабин, циклофосфан).

Для приживления инфузировавшихся ГСК и восстановления кроветворения необходимо время (обычно 2–3 недели), в течение которого больной должен получать терапию поддержки, направленную на предупреждение осложнений глубокой и длительной цитопении. Учитывая высокую частоту повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, больным с профилактической целью назначаются фтрохинолоны и антимиотики. Из-за риска реактивации вирусных инфекций, особенно у больных с длительным предшествующим приемом бортезомиба, проводится противовирусная профилактика ацикловиром или валацикловиром. Для предупреждения инфекционных осложнений, вызванных *Pneumocystis jirovecii* рекомендуется длительное назначение сульфаметоксазол /триметоприма.

Снижению длительности периода тяжелой нейтропении способствует назначение Г-КСФ. Трансфузии донорских эритроцитов показаны для поддержания гематокрита на уровне выше 25%. Трансфузии тромбоконцентрата назначаются для поддержания тромбоцитов в периферической крови на уровне более 10x10⁹/л с целью предупреждения кровотечения. Более высокий уровень тромбоцитов необходим при появлении признаков геморрагического синдрома. Все компоненты крови перед трансфузией больному должны быть облученными для предупреждения посттрансфузионной реакции трансплантат против хозяина.

**ОТЧЕТ О РАБОТЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.074.01
ПРИ ФГБУ РОСНИИГТ ФМБА РОССИИ ЗА 5 ЛЕТ (2010–2014)**

Диссертационные советы (официально именуемые советами по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук) — главное звено системы государственной аттестации научных и научно-педагогических работников. Деятельность диссертационных советов является неотъемлемой частью в воспитании и становлении ученых — кандидатов и докторов наук. Особенностью деятельности сети диссертационных советов в 2013 году стало приведение состава советов в соответствие с «Положением о совете по

защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

Интерес представляет распределение членов диссертационных советов и, соответственно, самих советов по отраслям науки. Согласно статистическим данным на 2011 год [1], наибольшее число членов диссертационных советов являлись специалистами в области технических (23,3%), медицинских (11,3%) и экономических (10,1%) наук. (рис. 1).

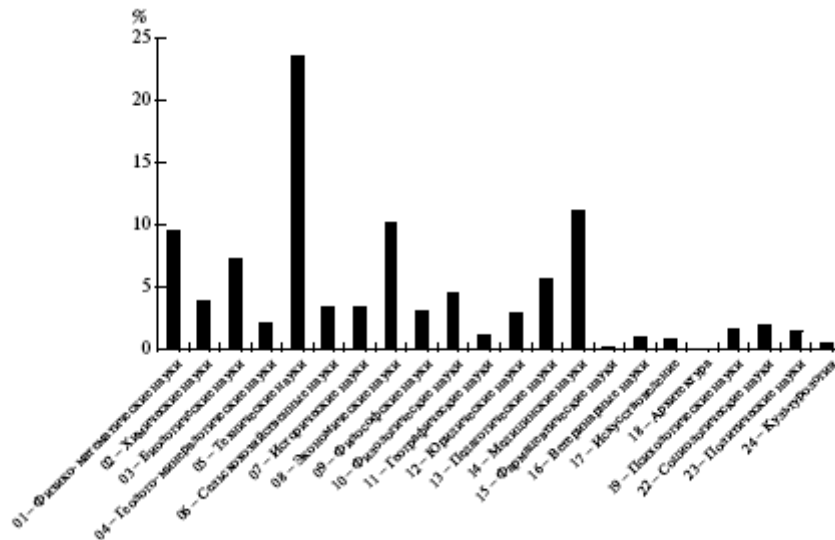


Рис. 1. Распределение общего количества членов диссертационных советов по отраслям науки. В таблице 1 представлено количественное распределение диссертационных советов по федеральным округам Российской Федерации за 2013 год, которое показывает, что всего при 998 организациях функционировало 2795 диссертационных советов.

Таблица 1.

Количественное распределение диссертационных советов по федеральным округам Российской Федерации за 2013 год (по данным http://science-expert.ru/dsrf/federal_level/Stat_dis_3.shtml)

Регионы	Количество организаций, имеющих советы	Количество советов
Северо-Западный Федеральный округ	126	382
Центральный Федеральный округ	480	1299
Приволжский Федеральный округ	111	363
Южный Федеральный округ	44	165
Северо-Кавказский Федеральный округ	25	60
Уральский Федеральный округ	47	137
Сибирский Федеральный округ	132	322

Регионы	Количество организаций, имеющих советы	Количество советов
Дальневосточный Федеральный округ	33	67
Всего по Российской Федерации	998	2795

В *таблице 2* представлено количественное распределение диссертационных советов по отраслям наук по Российской Федерации за 2013 год

Таблица 2.

Количественное распределение диссертационных советов по отраслям наук по Российской Федерации за 2013 год (по данным http://science-expert.ru/dsrf/federal_level/Stat_dis_4.shtml)

Отрасль науки	Количество организаций, имеющих советы	Количество советов
01 — Физико-математические науки	193	364
02 — Химические науки	92	158
03 — Биологические науки	222	296
04 — Геолого-минералогические науки	57	79
05 — Технические науки	360	847
06 — Сельскохозяйственные науки	72	99
07 — Исторические науки	86	101
08 — Экономические науки	207	314
09 — Философские науки	71	94
10 — Филологические науки	87	140
11 — Географические науки	33	43
12 — Юридические науки	53	90
13 — Педагогические науки	123	183
14 — Медицинские науки	185	331
15 — Фармацевтические науки	9	10
16 — Ветеринарные науки	29	34
17 — Искусствоведение	30	34
18 — Архитектура	5	5
19 — Психологические науки	53	74

Согласно данным Минобрнауки, во всех федеральных округах первенство принадлежит диссертационным советам по техническим наукам. В Центральном округе за ними по численности советов следуют экономические, физико-математические, медицинские и биологические науки. В Северо-Западном округе — медицинские, экономические и физико-математические, в Сибирском — физико-математические, медицинские и биологические.

Показатели такой активности, которая должна быть непременным условием участия в работе диссертационного совета, — это научные публикации и патенты. Наибольшее количество публикаций приходится на технические науки, так как

число соответствующих диссертационных советов превышает аналогичное число по остальным отраслям науки. Поэтому вторым по значению репрезентативным показателем является среднее число публикаций на одного члена диссертационного совета (*таблица 3*). Этот критерий позволяет выделить в качестве лидеров химические, медицинские и географические науки, тогда как технические науки занимают в рейтинге только 7 место.

По состоянию на 2010 г. по среднему количеству публикаций за последние 5 лет на одного члена диссертационного совета наибольшие значения имеют медицинские, химические и сельскохозяйственные науки (1–3 место).

**Распределение количества публикаций и патентов
в расчете на одного члена диссертационного совета
по отраслям науки по состоянию на 2010 г. [1]**

Отрасль науки	Публикации		Патенты	
	всего	за последние 5 лет	всего	за последние 5 лет
01 — Физико-математические науки	138	25	3	1
02 — Химические науки	236	38	19	2
03 — Биологические науки	158	30	3	1
04 — Геолого-минералогические науки	164	24	2	0
05 — Технические науки	158	28	20	3
06 — Сельскохозяйственные науки	166	37	7	3
07 — Исторические науки	131	29	0	0
08 — Экономические науки	119	27	1	0
09 — Философские науки	114	26	1	0
10 — Филологические науки	123	27	1	0
11 — Географические науки	176	32	3	1
12 — Юридические науки	113	29	0	0
13 — Педагогические науки	135	30	1	0
14 — Медицинские науки	213	50	6	2
15 — Фармацевтические науки	156	36	7	1
16 — Ветеринарные науки	159	31	7	2
17 — Искусствоведение	90	19	1	0
18 — Архитектура	113	16	2	0
19 — Психологические науки	123	31	1	0
22 — Социологические науки	97	28	1	0
23 — Политические науки	109	31	0	0
24 — Культурология	109	26	1	0
25 — Науки о Земле	154	29	8	1

Доля публикаций (от их общего числа) членов всех действующих диссертационных советов составляет примерно 20%, доля патентов — 16%. При этом 99,4% статей написаны в соавторстве. Наиболее успешно в России развиваются химические науки, которые лидируют и по количеству публикаций, и по количеству патентов, тогда как число диссертационных советов по этому направлению составляет всего 4% от общего числа. Медицинские науки лидируют по публикациям, но немного отстают в сфере оформления интеллектуальной собственности (10% всех диссертационных советов).

Территориальное распределение диссертационных советов неравномерно, по данным на 2010 г. [1], максимальное число приходится на Москву — 1146, Санкт-Петербург — 381 и Новосибирск — 108. Таким образом, половина всех действующих диссертационных советов расположена в трех федеральных мегаполисах, которые в результате несут основную ответствен-

ность за состояние системы государственной аттестации кадров.

В 2013 году функционировали 3386 диссертационных советов, из которых 2537 числились действующими на 31 декабря 2013 г. По данным на 5 мая 2015 г. (<http://vak.ed.gov.ru/>), 2248 диссертационных советов осуществляют свою деятельность, 34 ее прекратили, а для 100 советов деятельность приостановлена.

На рис. 2 приведена диаграмма распределения членов диссертационных советов по возрасту и полу. Соотношение мужчин и женщин в составах диссертационных советов составляет 73,4% и 26,6%. Мужчины чаще представляют технические (28,5%), физико-математические (11,7%) и медицинские (10,4%) науки. Женщины чаще бывают членами диссертационных советов по медицинским (15,0%) и экономическим (12,4%) наукам.

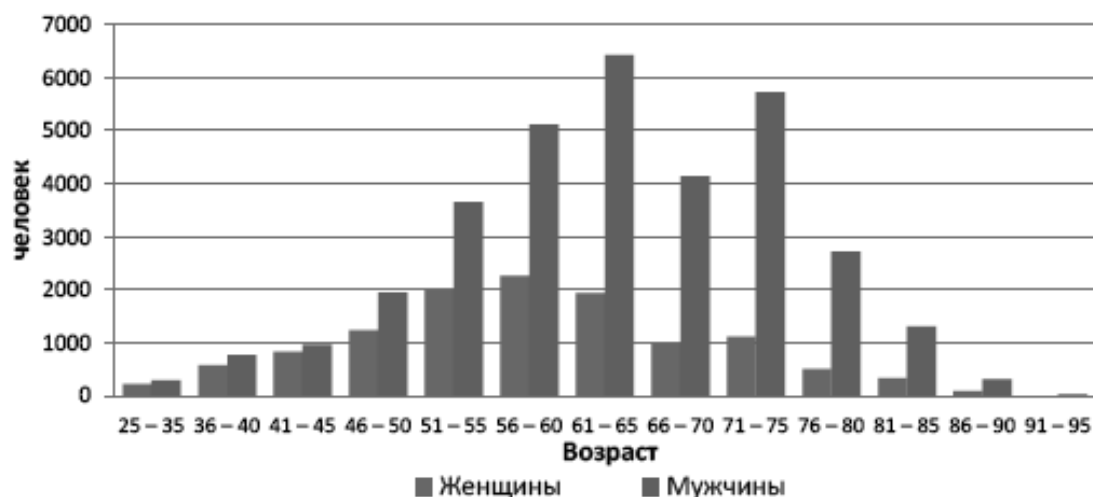


Рис. 2. Гендерно-возрастное распределение членов диссертационных советов [2].

На рис. 3 показано соотношение числа кандидатских и докторских защит в разрезе федеральных округов.

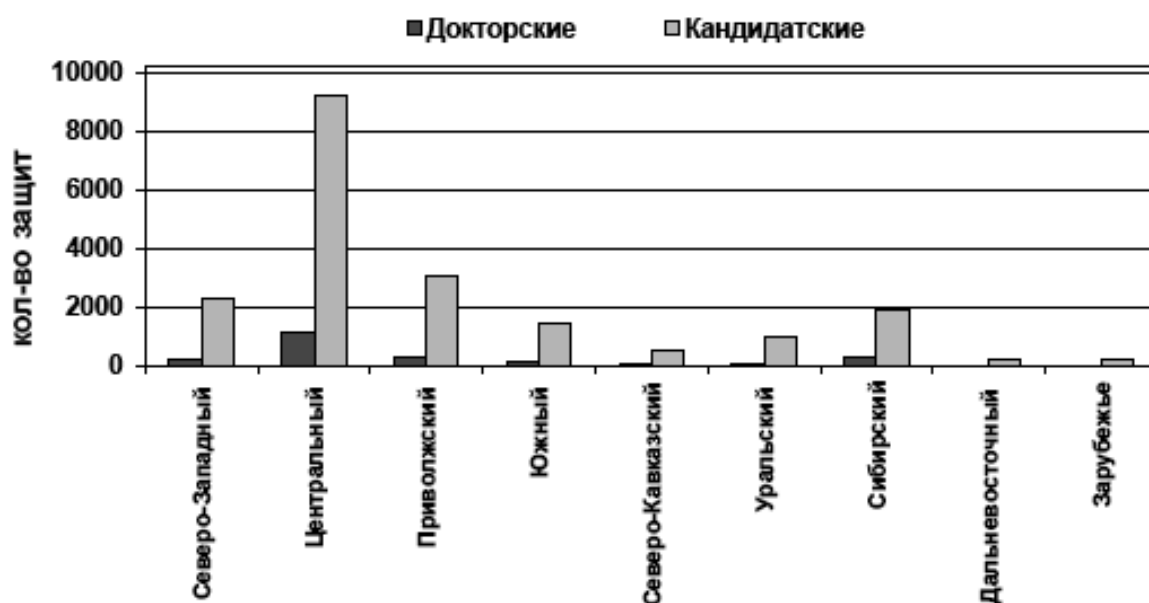


Рис. 3. Распределение докторских и кандидатских защит по федеральным округам в 2013 году [2].

Согласно статистическим данным, в 2013 г. 1511 докторских диссертационных советов не провели ни одной защиты докторской диссертации, 392 докторских и 11 кандидатских диссертационных советов не проводили кандидатских защит. При этом 2 диссертационных совета провели в 2013 году 46 защит кандидатских диссертаций, 9 диссертационных советов провели 40 и более защит, а один из них — 50 защит.

В 2013 году по России процент защит докторских диссертаций в диссертационных советах лицами, работающими в других организациях, составлял 37%, а кандидатских — 32%.

Как следует из таблиц 4 и 5, наибольшая доля ученых степеней доктора наук (в среднем 21%) в 2013 году была присуждена в области «Медицинские науки» (22%), а кандидата наук — в областях «Естественные науки» и «Общественные науки».

Таблица 4.

**Распределение количества защит докторских диссертаций
по областям науки с 2009 по 2013 год [2]**

Область науки	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
01. Естественные науки	804	585	696	593	498
02. Технические науки	558	407	425	395	352
03. Медицинские науки	784	526	556	514	520
04. Сельскохозяйственные науки	543	277	408	423	306
05. Общественные науки	635	476	518	536	383
06. Гуманитарные науки	538	414	476	414	317
Итого по областям	3862	2685	3079	2875	2376

Таблица 5.

**Распределение количества защит кандидатских диссертаций
по областям науки с 2009 по 2013 год [2]**

Область науки	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
01. Естественные науки	4279	3542	3837	3716	4035
02. Технические науки	3920	3224	3547	3470	3859
03. Медицинские науки	4232	3372	3354	3022	2982
04. Сельскохозяйственные науки	4340	2840	3333	3161	2803
05. Общественные науки	6859	5293	5603	5014	3935
06. Гуманитарные науки	3519	2884	3153	2761	2364
Итого по областям	27149	21155	22877	21144	19978

В таблице 6 приведено распределение количества диссертационных советов, а также защит докторских и кандидатских диссертаций,

приходящихся на один совет, по отраслям науки в 2013 году.

Таблица 6.

**Распределение диссертационных советов и числа защит
на один совет по отраслям науки в 2013 году [2]**

Наименование отрасли науки	Количество диссертационных советов	Количество защит на один совет	
		докторские	кандидатские
01.00.00 Физико-математические науки	364	0,6	3,6
02.00.00 Химические науки	158	0,5	5,1
03.00.00 Биологические науки	296	0,7	4,
04.00.00 Геолого-минералогические науки	79	0,3	2,1
05.00.00 Технические науки	847	0,4	4,9
06.00.00 Сельскохозяйственные науки	99	0,6	5,2
07.00.00 Исторические науки	101	1,0	5,9
08.00.00 Экономические науки	314	0,9	8,7
09.00.00 Философские науки	94	0,6	3,5
10.00.00 Филологические науки	140	0,9	8,2
11.00.00 Географические науки	43	0,3	3,3
12.00.00 Юридические науки	90	0,8	9,9
13.00.00 Педагогические науки	183	0,7	7,0
14.00.00 Медицинские науки	331	1,5	9,0
15.00.00 Фармацевтические науки	10	1,2	13,4

В *таблицах 7 и 8* представлены первые 10 научных специальностей, по которым в 2013 году проводилось наибольшее количество защит докторских и кандидатских диссертаций. Следует отметить, что подобная ситуация складывалась также за предыдущие 5 лет.

Таблица 7.

**Перечень научных специальностей
с наибольшим количеством защит докторских диссертаций в 2013 году [2]**

Шифр специальности	Наименование специальности	Количество защит докторских диссертаций
08.00.05	Экономика и управление народным хозяйством	193
07.00.02	Отечественная история	51
14.01.17	Хирургия	51
13.00.01	Общая педагогика, история педагогики и образования	49
14.01.05	Кардиология	38
13.00.08	Теория и методика профессионального образования	36
14.01.12	Онкология	31
14.02.03	Общественное здоровье и здравоохранение	31
01.04.07	Физика конденсированного состояния	29
02.00.04	Физическая химия	27

Таблица 8.

**Перечень научных специальностей
с наибольшим количеством защит кандидатских диссертаций в 2013 году [2]**

Шифр специальности	Наименование специальности	Количество защит докторских диссертаций
08.00.05	Экономика и управление народным хозяйством	1937
13.00.08	Теория и методика профессионального образования	404
07.00.02	Отечественная история	354
13.00.01	Общая педагогика, история педагогики и образования	337
08.00.10	Финансы, денежное обращение и кредит	294
05.13.18	Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ	277
05.13.01	Системный анализ, управление и обработка информации	272
03.02.08	Экология	267
13.00.02	Теория и методика обучения и воспитания	262
14.01.17	Хирургия	261

В *таблице 9* представлено распределение по специальности 14.01.21 — гематология и переливание крови защит кандидатских и докторских диссертаций с положительным решением диссертационных советов в 2012 и 2013 годах по статистике Минобрнауки.

Таблица 9.

Количество защит кандидатских и докторских диссертаций с положительным решением диссертационных советов в 2012 и 2013 годах по специальности 14.01.21 — гематология и переливание крови (из: [2], Приложение Е)

Отрасль науки	2012 год		2013 год	
	Докторские диссертации	Кандидатские диссертации	Докторские диссертации	Кандидатские диссертации
Биологические науки	1	2	1	0
Медицинские науки	5	24	6	26

В таблице 10 приведена статистика защит диссертаций в диссертационном совете Д 208.074.01 при ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России

Таблица 10.

Статистика защит диссертаций в диссертационном совете Д 208.074.01 при ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (собственные данные)

	2010	2011	2012	2013	2014
Всего защищено диссертаций	10	8	11	9	4
В т.ч., докторских	0	1	3	2	1
В т.ч., кандидатских	10	7	8	7	3
В т.ч. кандидатских по медицинским наукам	6	3	6	7	2
В т.ч. кандидатских по биологическим наукам	4	4	2	0	1

В таблице 11 приведены показатели, характеризующие количество защит кандидатских и докторских диссертаций в год на один диссертационный совет по специальности 14.01.21 — гематология и переливание крови. Как следует из данных, представленных в таблице 11, статистика защит диссертаций в нашем диссертационном совете примерно соответствует таковой по России для специальности 14.01.21, по которой диссертационному совету Д 208.074.01 при ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России предоставлено право рассматривать диссертации.

Таблица 11.

Количество защит кандидатских и докторских диссертаций в год на один диссертационный совет по специальности 14.01.21 — гематология и переливание крови

Показатель	Докторские диссертации	Кандидатские диссертации
В среднем по России по отрасли «Медицинские науки» 14.00.00 (данные Минобрнауки за 2013 год)	1,5	9,0
Диссертационный совет Д 208.074.01 при ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России за период 2010–2013 по специальности 14.01.21 — гематология и переливание крови	1,5	8,0

По тематике диссертационные исследования, защищенные в нашем диссертационном совете распределялись следующим образом: 69% были посвящены проблемам, связанным с заболеваниями системы крови, и 31% — проблемам трансфузиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. И. Пахомов, В. А. Гуртов, Л. В. Щеголева. Диссертационный Совет как зеркало российской науки.—Вестник РАН.— 2013.— Т. 83, № 12.— С. 1092–1099
2. В. А. Гуртов, С. И. Пахомов, И. А. Шишканова. Обзор деятельности сети диссертационных советов в 2013 году (Аналитический доклад, Петрозаводск. 2013 г. 476 с.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Журнал «Вестник гематологии» публикует статьи по всем проблемам гематологии, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями. Публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, письма в редакцию. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА.

Рукопись статьи должна быть представлена в одном экземпляре, напечатанном 12 шрифтом через 2 интервала на одной стороне белой бумаги размером А4 с полями 2,5 см по обе стороны текста.

Рукопись оригинальной статьи должна включать:

- 1) резюме;
- 2) ключевые слова (**всё — на русском и английском языках**);
- 3) введение;
- 4) материалы и методы;
- 5) результаты;
- 6) обсуждение;
- 7) таблицы;
- 8) иллюстрации и подписи к ним (таблицы и иллюстрации с подписями располагаются непосредственно по тексту);
- 9) библиографию. Статья должна иметь визу руководителя отдела (кафедры, лаборатории), из которого выходит статья и печать данного учреждения. Первый лист статьи должен содержать:
 - 1) название статьи;
 - 2) фамилии и инициалы авторов;
 - 3) полное название учреждения, в котором выполнялась работа (**всё — на русском и английском языках**).

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10–12 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики — 4–6 страниц, лекций и обзоров — 15 страниц. На последней странице необходимы подписи всех авторов, а также фамилия, имя, отчество, почтовый адрес, номер телефона (желательно факса и e-mail) автора, ответственного за контакты с редакцией.

ВСЕ ЭЛЕМЕНТЫ РУКОПИСИ ДОЛЖНЫ НАХОДИТЬСЯ В ОДНОМ ФАЙЛЕ.

Резюме (на русском и английском языках) печатается на отдельной странице. Объем резюме должен быть не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 6 слов на русском и английском языках).

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии в черно-белом изображении) располагаются согласно их упоминанию в тексте. Подписи к иллюстрациям печатаются непосредственно под ними с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Список литературы печатается на отдельном(-ых) листе(-ах). Все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. Библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). Порядок составления списка следующий:

- а) автор(-ы) книги или статьи;
- б) название книги или статьи;

в) выходные данные. При авторском коллективе до 4-х человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»).

В списке цитируемой литературы указываются:

- а) для книг — фамилия и инициалы автора, полное название работы, место и год издания;
- б) для журнальных статей — фамилии и инициалы авторов, название журнала, год, номер, страницы «от» и «до»;
- в) для авторефератов диссертаций — фамилии и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год, место издания.

Статью в электронном виде отправлять
ответственному секретарю журнала **Глазановой Т. В.**
по e-mail: **tatyana-glazanova@yandex.ru**
с пометкой **«Вестник Гематологии».**

1. *Абдулкадыров К. М., Бессмельцев С. С., Рукавицын О. А.* Хронический миелолейкоз. СПб.: Специальная литература, 1998.
2. *Поддубная И. В.* Неходжкинские лимфомы. // Клиническая онкогематология / Под ред. М. А. Волковой. М., 2001. С. 336–375.
3. *Бессмельцев С. С., Абдулкадыров К. М.* Бисфосфонаты в лечении больных множественной миеломой. // Проблемы гематологии и переливания крови. 2002. № 3. С. 23–32.
4. *Osterman B., Cavallin-Stahl E., Hagberg H. et al.* High-grade non-Hodgkin's lymphoma stage I. A retrospective study of treatment, outcome and prognostic factors in 213 patients // Acta Oncol. 1996. Vol. 35. P. 171–177.
5. *Perrone A., Deramo M. T., Spaccavento F.* Hepatitis C virus (HCV) genotypes, human leucocyte antigen expression and monoclonal gammopathy prevalence during chronic HCV infection // Cytobios. 2001. Vol. 106. Suppl 1. P. 125–134.
6. *Бессмельцев С. С.* Роль эритроцитов в изменениях реологических и коагуляционных свойств крови при некоторых гематологических заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1988.

Абдулкадыров К. М., Шилова Е. Р.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ АПЛАСТИЧЕСКОЙ АНЕМИЕЙ**

Резюме. *В лечении апластической анемии ...*

Ключевые слова: *апластическая анемия, ...*

Abdulkadyrov K. M., Shilova E. R.

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St. Petersburg

**MODERN THERAPEUTIC POSSIBILITIES
FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA**

Abstract. *Aplastic anemia ...*

Key words: *aplastic anemia, ...*

**РЕДКОЛЛЕГИЯ ОСТАВЛЯЕТ ЗА СОБОЙ ПРАВО
СОКРАЩАТЬ И РЕДАКТИРОВАТЬ СТАТЬИ.**

**Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами,
не принимаются и авторам не возвращаются.**

