

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В РОССИИ (Отчет межрегионального регистра за 1996–2006 гг.)

Л.П. Менделеева¹, В.Г. Савченко¹, Л.С. Любимова¹, И.А. Демидова¹, Б.В. Афанасьев²,
Л.С. Зубаровская², Т.П. Загоскина³, И.С. Зюзгин⁴, Т.С. Константинова⁵, В.А. Лапин⁶,
И.А. Лисуков⁷, А.Б. Логинов⁸, Н.А. Обидина⁹, В.А. Россиев¹⁰, С.В. Шаманский¹¹

¹Гематологический научный центр РАМН, Москва; ²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.А. Павлова; ³НИИ гематологии и переливания крови МЗ РФ, Киров; ⁴Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург; ⁵Областная клиническая больница №1, Екатеринбург; ⁶Областная клиническая больница, Ярославль; ⁷Институт клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск; ⁸Центральная городская больница №7, Екатеринбург; ⁹Центральный военный клинический госпиталь ФСБ, Москва; ¹⁰Областная клиническая больница, Самара; ¹¹Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва

Межрегиональный регистр трансплантации гемопоэтических клеток организован в 2000 г., объединяет 11 трансплантационных центров из 7 городов России и располагает сведениями о 1118 (846 — аутологичных и 272 — аллогенных) трансплантациях, выполненных с 01.01.1996 по 31.12.2006. Проведен количественный и качественный анализ трансплантационной активности гематологических клиник разных городов России.

Ключевые слова: трансплантация аутологичных и аллогенных гемопоэтических клеток, Межрегиональный регистр

CURRENT STATUS OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN RUSSIA

L.P. Mendeleeva¹, V.G. Savchenko¹, L.S. Lubimova¹, I.A. Demidova¹, B.V. Afanassiev², L.S. Zubarovskaya², T.P. Zagoskina³, I.S. Zuzgin⁴,
T.S. Konstantinova⁵, V.A. Lapin⁶, I.A. Lisukov⁷, A.B. Loginov⁸, N.A. Obidina⁹, V.A. Rossiev¹⁰, S.V. Shamansky¹¹

¹Research Hematology Center, Moscow; ²State Pavlov Medical University, St Petersburg; ³Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov; ⁴Leningrad Regional Clinical Hospital, St Petersburg; ⁵Regional Clinical Hospital №1, Ekaterinburg; ⁶Regional Clinical Hospital, Yaroslavl;

⁷Institute of Clinical Immunology, Novosibirsk; ⁸Central City Hospital №7, Ekaterinburg; ⁹Central Military Clinical Hospital FSS, Moscow;

¹⁰Regional Clinical Hospital, Samara; ¹¹Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow

SUMMARY

Russian Interregional Register of hematopoietic stem cell transplantation was established in 2000. 11 transplant centres from 7 Russian cities are included in Register now. In this analysis we applied transplant activity survey data from 01.01.1996 to 31.12.2006. A total 1118 transplants (846 — autologous and 272 — allogeneic) were carried during this period.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, autologous and allogeneic transplantation, Russian Interregional Register

Введение

Трансплантация гемопоэтических клеток (ГК) крови в настоящее время занимает твердые позиции в клинической медицине, превратившись из метода «терапии отчаяния» крайне тяжелых резистентных форм онкогематологических заболеваний в плановую лечебную процедуру, выполняемую с целью интенсивной консолидации ремиссии. Внедрение в клинику ростовых гемопоэтических факторов, а также новых режимов предтрансплантационного кондиционирования изменило подход к источнику ГК, расширило возрастные границы для пациентов. Использование в качестве доноров аллогенных ГК гаплоидентичных родственников или гистосовместимых неродственных добровольцев обеспечило возможность выполнения аллогенной трансплантации больным, не имеющим HLA-идентичного брата или сестры. Успехи миелотрансплантации позволили значительно увеличить количество нозологий, при которых этот вид терапии обеспечивает стойкий продолжительный эффект. Кроме злокачественных химиочувствительных опухолей трансплантация ГК стала применяться при различных аутоиммунных заболеваниях, врожденных патологиях, иммунодефицитных состояниях.

В 1990 г. Европейской группой трансплантации клеток крови и костного мозга (European Group for

Blood and Marrow Transplantation — EBMT) было предложено ежегодно регистрировать все трансплантации ГК, выполняемые в странах Европы. При этом рекомендовалось сообщать такие сведения, как характер заболевания, вид трансплантации, источник ГК [1].

За прошедшие 15 лет число участников Европейского регистра трансплантации ГК возросло со 142 в 1990 г. до 622 в 2005 г., а количество ежегодных трансплантаций — с 4234 до 24 168. В отчете EBMT за 2005 г. было сообщено о 8890 (37%) аллогенных и 15 278 (63%) аутологичных трансплантациях, среди которых 3773 трансплантации были выполнены в качестве ретрансплантаций или повторных трансплантаций. Наибольшее число трансплантаций проведено при лимфомах (13 825; 57% от их общего числа) и лейкозах (7404; 31%), значительно меньше — при солидных опухолях (1655; 7%) и незлокачественных заболеваниях (1131; 5%). При этом при лейкозах более часто трансплантировали аллогенные ГК (82%), а при лимфомах — аутологичные (89%). По сравнению с 2004 г. несколько возросло число трансплантаций аллогенных ГК, в то время как количество трансплантаций аутологичных клеток практически не изменилось. Кроме того, обращено внимание на заметное повышение числа трансплантаций от неродственного донора, которые составили 41% от общего числа аллогенных трансплантаций [2].

Таблица 1. Трансплантационные центры — участники Российского межрегионального регистра трансплантации ГК

Центр трансплантации костного мозга	1996	1997–1998	1999	2000–2003	2004–2005
ГЦН РАМН (отделение трансплантации костного мозга), Москва	+	+	+	+	+
ОКБ, Самара	+	+	+	+	+
НИИ ГПК, Киров	+	+	+	+	+
ЦВКГ ФСБ, Москва	+	+	+	+	+
НИИ клинической иммунологии, Новосибирск	+	+	+	+	+
ОКБ, Екатеринбург		+	+	+	+
ОКБ, Ярославль		+	+	+	+
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет			+	+	+
ЦГБ № 7, Екатеринбург			+	+	+
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва				+	+
ОКБ, Санкт-Петербург					+

Представленные показатели дают вполне четкую характеристику трансплантационной активности в европейских странах, помогают определить тенденцию дальнейшего развития клинической трансплантологии, формируют информационную базу для лечащих врачей и пациентов, а также обеспечивают возможность прогнозирования примерной потребности в этом виде лечения при различных нозологиях.

В России, так же как и во многих других странах, организован Межрегиональный регистр трансплантации ГК. Он начал работу в 2000 г. на базе Российского многоцентрового исследования по изучению острых лейкозов, когда 7 гематологических клиник из пяти городов России (Москва, Самара, Киров, Екатеринбург, Ярославль) предоставили сведения о своей трансплантационной активности за 1996–1999 гг. [3, 4]. Первоначальная информация касалась исключительно аутологичных трансплантаций, поскольку лишь единичные клиники в эти годы владели методом трансплантации аллогенного костного мозга. Однако уже в 2001–2002 гг. некоторые трансплантационные центры начали осваивать методику аллогенной трансплантации. В Межрегиональный регистр ежегодно стали поступать сведения о количестве проведенных трансплантаций аутологичных и аллогенных ГК, нозологической форме и фазе заболевания на момент трансплантации, источнике ГК. В последние годы для регистрации аллогенных трансплантаций подготовлены дополнительные вопросы о родственной принадлежности донора и степени интенсивности предтрансплантационного кондиционирования.

Таблица 2. Количество аутологичных трансплантаций, выполненных участниками Межрегионального регистра в 1996–2006 гг.

Центр трансплантации	Число трансплантаций
ГЦН РАМН (отделение трансплантации костного мозга), Москва	158
НИИ клинической иммунологии, Новосибирск	153
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет	126
ОКБ, Самара	119
ОКБ, Екатеринбург	96
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва	86
НИИ ГПК, Киров	60
ЦГБ № 7, Екатеринбург	15
ЦВКГ ФСБ, Москва	14
ОКБ, Ярославль	10
ОКБ, Санкт-Петербург	9
Всего	846

К концу 2006 г. количество трансплантационных центров, вступивших в Межрегиональный регистр, возросло до 11. В настоящем исследовании представлен количественный и качественный анализ трансплантационной активности нескольких трансплантационных центров России, предоставивших в регистр сведения о выполненных трансплантациях. Среди 11 российских трансплантационных центров — участников Межрегионального регистра 8 (73%) выполняют как аутологичные, так и аллогенные трансплантации, а 3 (27%) центра — только аутологичные. Общее число трансплантаций ГК, включенных в регистр за период с 01.01.1996 по 31.12.2006, достигло 1118. При этом количество аутологичных трансплантаций (846; 76%)

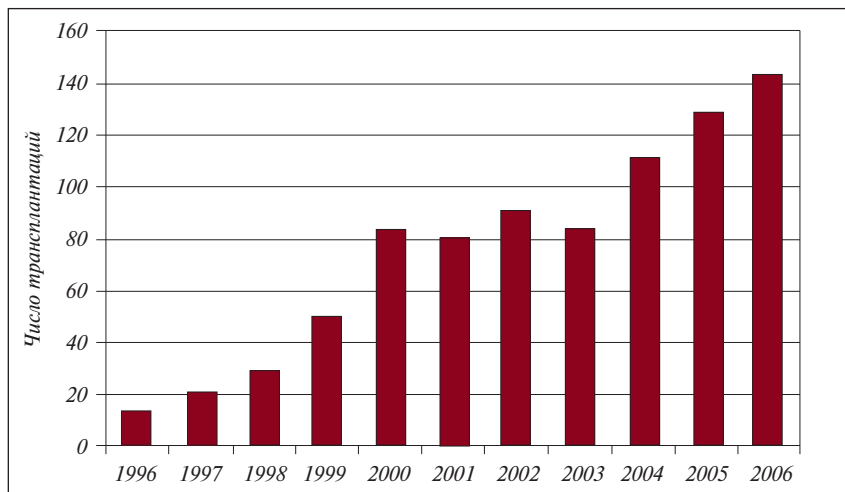


Рис. 1. Трансплантационная активность центров-участников Межрегионального регистра за 1996–2006 гг. (аутологичные трансплантации)

практически в 3 раза превышает количество аллогенных (272; 24%).

Среди трансплантационных центров, принимающих участие в исследовании, в 1996 г. только 5 клиник выполняли трансплантацию ГК. В последующие годы количество центров, владеющих методикой трансплантации и вступивших в Межрегиональный регистр, возросло до 11 (табл. 1).

За отчетный период (с 1996 по 2006 г.) 4 трансплантационных центра выполнили более 100 трансплантаций аутологичных ГК, еще 3 центра — от 60 до 96 аутоотрансплантаций, остальные клиники — менее 20 (табл. 2).

При анализе ежегодного количества аутологичных трансплантаций обращает на себя внимание весьма продолжительное четырехлетнее (2000–2003 гг.) «плато» в пределах 80–90 трансплантаций в год. И только начиная с 2004 г. наметилась явная тенденция к

ежегодному увеличению числа трансплантаций до 112–145 (рис. 1). Наблюдаемая положительная динамика обусловлена в первую очередь повышением трансплантационной активности пяти наиболее мощных трансплантационных клиник: Гематологического научного центра РАМН, Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.А. Павлова, Института клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск), Областной клинической больницы №1 Екатеринбурга (табл. 3).

63% аутологичных трансплантаций были предприняты по поводу лимфопролиферативных заболе-

ваний: множественной миеломы (194 пациента), лимфомы Ходжкина (175 пациентов) и различных форм неходжкинской лимфомы (167 пациентов). При лейкозах аутологичные трансплантации применялись значительно реже — в 16% случаев, преимущественно при остром миелобластном лейкозе (79 пациентов). Доля аутологичных трансплантаций, выполненных при аутоиммунных заболеваниях, оказалась весьма существенной — 14%, при этом наибольшее внимание было уделено пациентам с рассеянным склерозом (97 аутоотрансплантаций; табл. 4).

За период с 1996 по 2006 г. наблюдалось явное увеличение числа аутологичных трансплантаций ГК при острых лейкозах, лимфомах, лимфоме Ходжкина, множественной миеломе в течение последних 3–4 лет. В отношении аутоиммунных заболеваний отмечается некоторое снижение трансплантационной активности (рис. 2).

Таблица 3. Трансплантационная активность центров — участников Межрегионального регистра за 2003–2006 гг. (количество аутологичных трансплантаций)

Центр трансплантации	2003	2004	2005	2006
ГНЦ РАМН (отделение трансплантации костного мозга), Москва	15	12	30	19
НИИ клинической иммунологии, Новосибирск	11	25	26	45
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет	12	23	17	13
ОКБ, Самара	12	7	8	7
ОКБ, Екатеринбург	9	15	7	23
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва	10	19	19	27
НИИ ГПК, Киров	6	6	11	10
ЦГБ №7, Екатеринбург	6	—	1	—
ЦВКГ ФСБ, Москва	2	1	3	—
ОКБ, Ярославль	2	2	—	1
ОКБ, Санкт-Петербург	—	4	7	—
Всего	85	112	129	145

Начиная с 2002 г. все трансплантационные центры, участвующие в Межрегиональном регистре, предпочитают использовать в качестве аутотрансплантата мобилизованные ГК крови и переливают их при 95–97% трансплантаций (рис. 3).

Трансплантации аллогенных ГК выполняются в 8 трансплантационных центрах — участниках исследования, среди которых два являются лидирующими. Опыт Санкт-Петербургского государственного медицинского университета и Гематологического научного центра весьма значителен: за 7-летний период ими было выполнено 138 и 100 трансплантаций аллогенных ГК соответственно (для сравнения: в ОКБ Екатеринбурга выполнено 10 трансплантаций, в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко — 9, в НИИ клинической иммунологии — 6, в ОКБ Самары — 4, в Кировском НИИ ГПК — 3, в ЦГБ №7 Екате-

Таблица 4. *Количество аутологичных трансплантаций, выполненных участниками Межрегионального регистра при различных заболеваниях (1996–2006 гг.)*

Нозология	Число трансплантаций
Лейкозы	136 (16)
в том числе:	
острый миелобластный	79
острый лимфобластный	42
хронический миелолейкоз	15
Лимфопролиферативные заболевания	536 (63)
в том числе:	
лимфома Ходжкина	175
злокачественная неходжкинская лимфома	167
множественная миелома	194
Солидные опухоли	40 (5)
в том числе:	
рак молочной железы	14
другие опухоли	26
Аутоиммунные заболевания	119 (14)
в том числе:	
рассеянный склероз	97
системная красная волчанка + ревматоидный артрит	22
Всего	846

Примечание. В скобках — процент от общего числа трансплантаций.

Таблица 5. *Ежегодное количество аллогенных трансплантаций, выполненных участниками Межрегионального регистра (2000–2006 гг.)*

Центр трансплантации	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет	5	15	19	15	14	28	42
ГНЦ РАМН (отделение трансплантации костного мозга), Москва	17	13	14	8	17	11	20
ОКБ, Екатеринбург	—	—	1	2	1	1	5
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва	—	—	3	4	2	—	—
НИИ клинической иммунологии, Новосибирск	—	2	—	1	1	2	—
ОКБ, Самара	—	—	1	2	—	—	1
НИИ ГПК, Киров	—	—	—	2	—	1	—
ЦГБ № 7, Екатеринбург	—	—	1	1	—	—	—

Таблица 6. *Показатели (в %) трансплантационной активности Санкт-Петербургского государственного медицинского университета и ГНЦ РАМН за 2000–2006 гг. (аллогенные трансплантации)*

Характеристика	С.-Пб. ГМУ (n=138)	ГНЦ РАМН, отделение трансплантации костного мозга (n=100)
Родственные	41	97
Неродственные	59 (82)	3
HLA-идентичные	94	99
HLA-неидентичные (родственные)	6 (8)	1
Использование режимов кондиционирования: миелоаблативных пониженной интенсивности		69 31 (31)

Примечание. В скобках — абсолютное число трансплантаций.

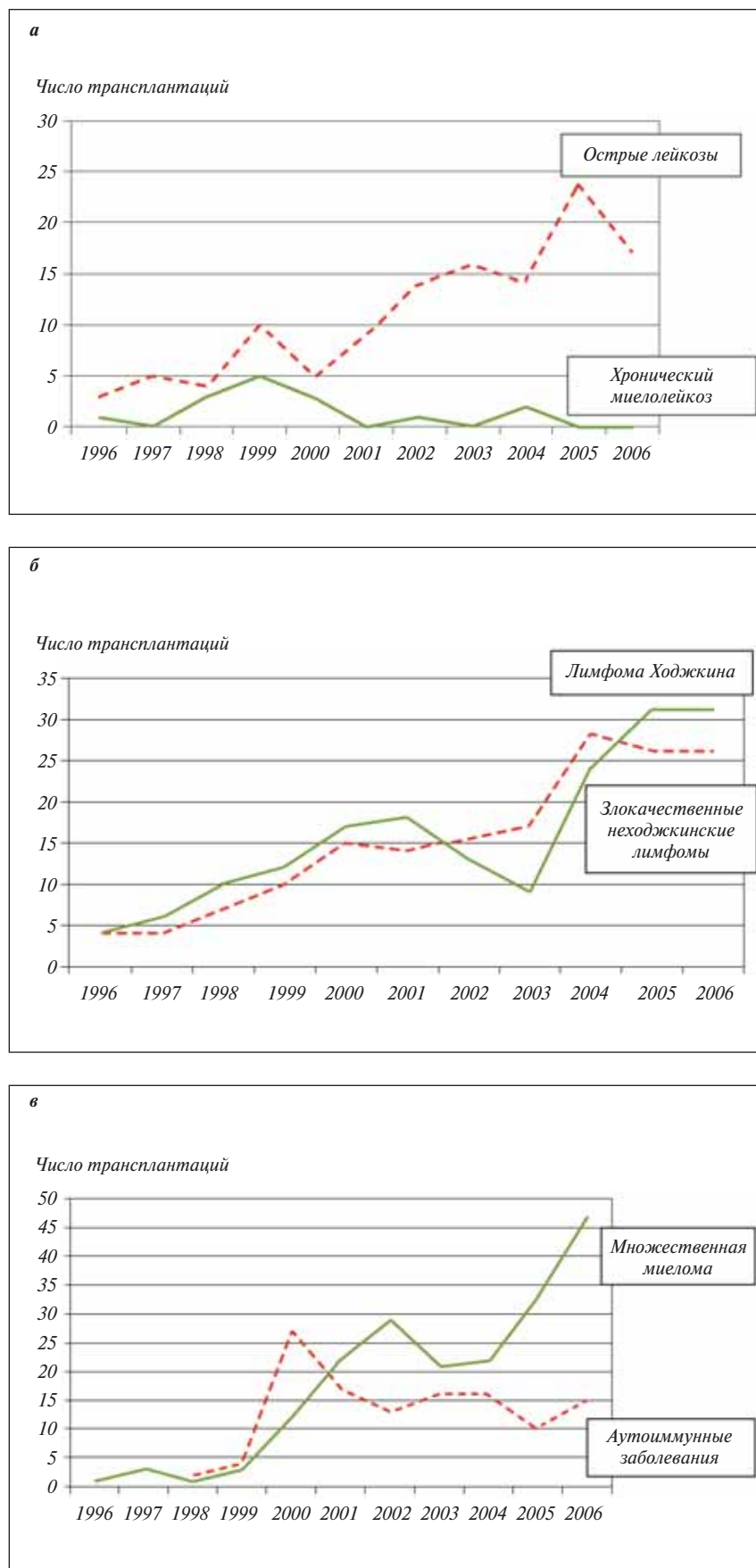


Рис. 2. Динамика ежегодного числа аутологичных трансплантаций при различных заболеваниях: а — острые лейкозы и хронический миелолейкоз, б — лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы, в — множественная миелома и аутоиммунные заболевания

ринбурга — 2; всего в Межрегиональном регистре за период 2000—2006 гг. зарегистрировано 272 трансплантации).

Показатели, характеризующие активность выполнения аллогенных трансплантаций, свидетельствуют о ситуации, аналогичной таковой при аутологичных трансплантациях: «плато» с 2001 по 2004 гг. в пределах 30—39 лечебных процедур в год и увеличение числа трансплантаций до 43—68 в 2005—2006 гг. (рис. 4).

Ежегодное увеличение числа трансплантаций аллогенных ГК обусловлено, в основном, повышением трансплантационной активности двух лидирующих трансплантационных центров. Остальные центры, вероятно, пока только пробуют силы в этой области медицины, сообщая о единичных аллогенных трансплантациях (табл. 5).

При анализе подробных отчетов по аллогенным трансплантациям, выполнявшимся в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете и Гематологическом научном центре, обращают на себя внимание не только существенные количественные, но и адекватные качественные характеристики этих трансплантаций. Так, наряду с трансплантациями от HLA-совместимых родственных доноров СПб ГМУ предоставил сведения о трансплантациях от неродственных доноров (59%) и родственных гаплоидентичных доноров (6%), а в ГНЦ каждая третья аллогенная трансплантация была выполнена в условиях кондиционирования пониженной интенсивности (табл. 6).

Реципиентами аллогенных ГК в подавляющем большинстве случаев (88%) были больные лейкозами (табл. 7). Причем наиболее часто этот вид терапии применялся при остром лимфобластном лейкозе (86 пациентов). Практически одинаковое число аллогенных трансплантаций было выполнено при остром и хроническом миелоидных лейкозах (у 68 и 65 пациентов соответственно). Значимое число аллогенных трансплантаций осуществлено в рамках интенсивной терапии миелодиспластического синдрома и вторичных лейкозов (29 пациентов). При анемиях (тяжелой апластической анемии и анемии Фанко-

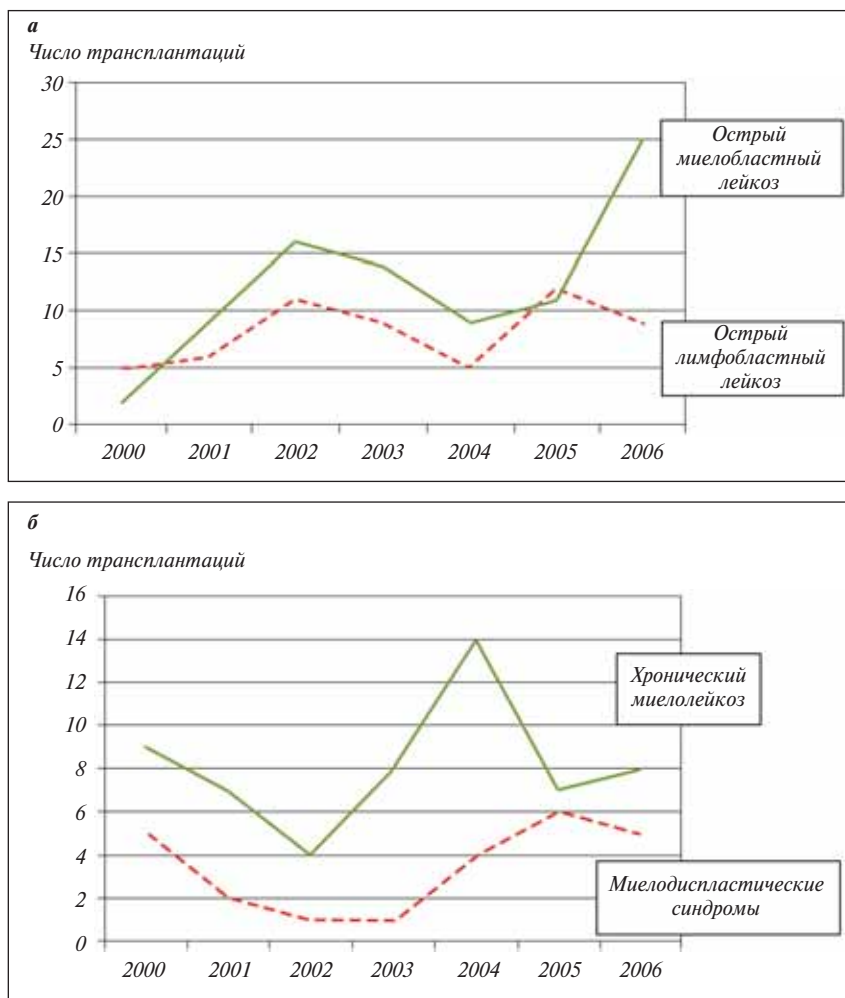


Рис. 5. Динамика ежегодного числа аллогенных трансплантаций, выполняемых при различных заболеваниях:
а — острый лимфобластный и миелобластный лейкоз, б — хронический миелолейкоз и миелодиспластические синдромы

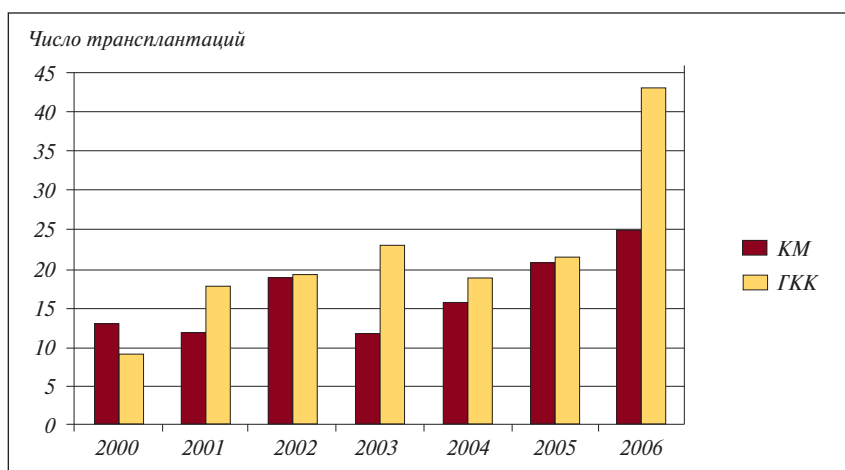


Рис. 6. Использование в качестве аллогенного трансплантата костного мозга (КМ) и ГК крови (ГКК)

Суммарно во всех 18 российских трансплантационных центрах в 2005 г. выполнено 311 трансплантаций.

Сравнительный анализ трансплантационной активности всех центров России и некоторых западноевропейских стран за 2005 г. показывает, что наша страна значительно уступает и по количеству специализированных клиник и по числу ежегодных трансплантаций (табл. 9). В таких странах, как Германия, Англия, Франция, Италия, в настоящее время работает от 51 до 108 трансплантационных центров, а число ежегодно выполняемых трансплантаций достигает 2500–4500 [2].

Для оценки трансплантационной активности в каждой отдельной стране и в Европе в целом Европейский регистр использует результаты подсчета числа трансплантаций на 10 млн населения [5]. Этот показатель свидетельствует о том, что в России количество ежегодно выполняемых трансплантаций катастрофически недостаточно.

Заключение

Крупные отечественные трансплантационные центры владеют методиками родственных и неродственных аллогенных трансплантаций, от идентичных и гаплоидентичных доноров, в режиме кондиционирования пониженной интенсивности или классического миелоаблативного. Перечень заболеваний, при которых применяются аутологичные и аллогенные трансплантации, весьма широк. Цифры, которыми располагает наш Межрегиональный регистр, свидетельствуют о необходимости повышения трансплантационной активности в стране как за счет интенсификации работы уже имеющихся трансплантационных центров, так и подготовки новых гематологических клиник, владеющих методикой трансплантации ГК. Объединение российских трансплантационных центров в единый Межрегиональный регистр будет способствовать созданию единой информационной базы, проведению качественной и количественной оценки результатов трансплантаций, разработке совместных клинических и научных исследований, а также определению адекватности обеспечения пациентов этим видом высокотехнологичной медицинской помощи.

Таблица 8. Общее количество трансплантаций, выполненных в Российской Федерации в 2005 г.

Российский межрегиональный регистр трансплантаций костного мозга		Европейский регистр трансплантаций костного мозга (A. Gratwohl, 2007)	
центр трансплантации	число трансплантаций	центр трансплантации	число трансплантаций
ГНЦ РАМН (отделение трансплантации костного мозга), Москва	41	РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (отделение трансплантации костного мозга), Москва	47
НИИ клинической иммунологии, Новосибирск	28	РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (педиатрия)	28
С.-Пб. ГМУ	48	ФНКЦ ДГОИ, Москва	48
ОКБ, Самара	8	НИИ биофизики, Москва	11
ОКБ, Екатеринбург	8	Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург	2
ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, Москва	19	НИИ ГПК, Санкт-Петербург	2
ЦГБ № 7, Екатеринбург	1	Центр высоких медицинских технологий, Санкт-Петербург	—
ЦВКГ ФСБ, Москва	2		
ОКБ, Ярославль	—		
ОКБ, Санкт-Петербург	7		
Всего	173		138

Таблица 9. Сравнение трансплантационной активности всех центров трансплантации костного мозга (ТКМ) Российской Федерации и некоторых западноевропейских стран (A. Cratwohl, 2004, 2007)

Показатель	Россия	Германия	Англия	Франция	Италия
Количество центров ТКМ	18	108	51	75	99
Количество трансплантаций	311	4508	2475	3559	3636
аутологичных	219	2607	1544	2514	2484
аллогенных	92	1901	931	1045	1152
Число ТКМ на 10 млн населения	>20	>400	>400	>400	>400

Л и т е р а т у р а

1. Gratwohl A. Bone marrow transplantation activity in Europe 1990. Report from the European Group for Bone Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant 1991;8:197—201.
 2. Gratwohl A., Baldomero H., Frauendorf K. et al. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation;

focus on increasing use of unrelated donors. Bone Marrow Transplant 2007;37(2):71—87.
 3. Менделеева Л.П., Савченко В.Г., Любимова Л.С. и др. Трансплантация аутологичных гемопоэтических клеток (данные межрегионального регистра). Гематол и трансфузиол 2004;49(4):3—6.
 4. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н.,

Менделеева Л.П. и др. Многоцентровая кооперация — основа прогресса в лечении лейкозов. Тер арх 2005;(7):5—11.
 5. Gratwohl A., Baldomero H., Labar B. et al. Evolution of hematopoietic stem cell transplantation in Eastern and Western Europe from 1990 to 2003. A report from the EBMT activity survey. Croat Med J 2004;45(6):689—94.