

ГЕМАТОЛОГИЯ

УДК 614.2:616-089.843

ОЦЕНКА ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОПОЭЗА ПОСЛЕ АУТОТКМ С ПРИМЕНЕНИЕМ НАТИВНОГО (НЕ ЗАМОРОЖЕННОГО) ТРАНСПЛАНТАТА

Ачилова О.У., Каюмов А.А., Махамдалиева Г.З., Бергер И.В., Худойбергенов З.С.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗ РУз

XULOSA

O'zak hujayralari transplantatsiyasi miyeloma kasalligini davolashning asosiy bosqichidir. Shu sababli mamlakatda o'zak hujayralari transplantatsiyasining mavjud sxemalarini klinik amaliyotga joriy etish zarurati paydo bo'ldi. Ushbu muammoning echimlaridan biri miyeloma kasalligida autotransplantatsiya uchun muzlatilmagan greftdan foydalanish imkoniyati bo'ldi.

Tadqiqotning maqsadi: miyeloma (MM) bilan og'rigan bemorlarda muzlatilmagan o'zak hujayralari bilan qilingan autotransplantatsiyadan keyin gemopoezni tiklanishini baholash.

Materiallar va usullar. Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy- amaliy tibbiyot markazida 2020 yildan 2024 yilgacha CD34+ hujayralarini kriokonservalashsiz o'tkazilgan 64 nafar auto transplantatsiyadan keying bemorlar kiritilgan.

Natijalar: o'zak hujayralari tarkibida uchta gemopoez elementlari aniqlandi. Hujayralarning asosiy qismi eritroid qatoridagi hujayralardan iborat edi. 28 (91%) holatlarda norma, 2ta (6%) da - toraygan, 1m (6%) da kengaytirilgan. Granulotsitlar qatoridagi hujayralar soni bemorlarning 23 nafarida (72%) - normal bo'lgan va 5 da (28%) - +30 kun davomida kamaygan. Periferik qonda leykotsitlar tiklanishining birinchi kuni 13-kunga (12 dan 15 kungacha) yaqinlashdi $L-1,0 \pm 0,5$ ($p < 0,0003$). Trombotsitlarni tiklash 14 ± 2 kunga to'g'ri keldi ($p < 0,0005$). 15-kuni eritrotsitlar va gemoglobin mos ravishda $1,9 \pm 0,5$ ($p < 0,001$) va 80 ± 5 ($p < 0,0005$) ni tashkil etdi.

Xulosa. Tadqiqotda olingan natijalar neytropeniya va trombositopeniya davomiyligining qisqarishini ko'rsatadi. Muzlatilmagan greft transplantatsiyadan foydalanish kasalxonaga yotqizish vaqtini qisqartirish va kriokonservantning toksikligini oldini olish shaklida bir qator afzalliklarga ega.

Kalit so'zlar: o'zak hujayralari transplantatsiyasi, muzlatilmagan o'zak hujayralari, trepanobiopsiya, gemopoez tiklanishi.

SUMMARY

Bone marrow transplantation is the main stage of therapy for myeloma. There is a need to introduce affordable bone marrow transplantation schemes into clinical practice in the country. One of the solutions to this problem was the possibility of using a native transplant for autoBMT in MM.

The aim of the study was to evaluate the quality of native graft engraftment in patients with myeloma (MM).

Materials and methods. The study included 64 patients with MM with autoBMT without cryopreservation of CD34+ cells conducted at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology in period from 2020 to 2024.

Results: elements of all three hematopoiesis germs were determined in the cellular composition of the bone marrow in trepanobiopsy. The main part of the cells were erythroid cells. In 28 (91%) cases, the norm was narrowed in 2(6%), expanded in 1(6%). The number of granulocyte cells was normal in 23(72%) patients and in 5(28%) remained reduced by +30 days of autoBMT. In peripheral blood, the first day of leukocyte recovery was approaching day 13 (from day 12 to day 15) WBC is 1.0 ± 0.5 ($p=0.0003$). Platelet recovery corresponded to day 14 ± 2 ($p=0.0005$). Erythrocytes and hemoglobin on day 15 were 1.9 ± 0.5 ($p=0.001$) and 80 ± 5 ($p=0.0005$), respectively.

Conclusion. The results obtained in the study indicate a reduction in the duration of neutropenia and thrombocytopenia. The use of a native transplant has a number of advantages in the form of shortening the time of hospitalization and avoiding the toxicity of the cryopreservant.

Keywords: stem cell transplantation, unfrozen stem cells, trepanobiopsy, hematopoiesis restoration.

В настоящее время трансплантация костного мозга насчитывает уже 60–70-летнюю историю. По данным EBMT за 2012 год в мире уже проведено более 50 тысяч трансплантаций костного мозга [1,8]. Развитие медицинской техники, а именно появление аферезных машин, позволила использовать в качестве трансплантата стволовые клетки периферической крови. Потребность в трансплантации в среднем около 2-3:100 тысяч населения в год, однако в зависимости от заболеваемости онкогематологическими заболеваниями это количество может меняться [2].

В Узбекистане, в как и во многих странах мира, трансплантология внедряется в клиническую практику и позволяет добиться хорошей ремиссии при ранее считавшихся неизлечимыми заболеваниями крови. Аутологичная трансплантация (аутоТКМ) проводится в Республике с 2014 года, и учитывая особенности страны, улучшение диагностики и лечения возрасла актуальность внедрения доступных схем трансплантации в стране [3]. Одной из основных патологий требующих аутоТКМ является миеломная болезнь. Так пациенты получившие консолидацию ремиссии в виде высокодозной химиотерапии с последующей трансплантацией аутологических стволовых клеток костного мозга проживают в среднем на 18 месяцев больше чем без трансплантации.

Учитывая то, что процесс кондиционирования костного мозга при миеломной болезни составляет 1 день, а периферические стволовые клетки сохраняют жизнеспособность 72 часа, совершенно справедливо попытаться использовать для аутоТКМ незамороженные клетки [4]. Осталось только выяснить безопасность и эффективность применения незамороженного трансплантата при миеломной болезни.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить качество приживления нативного трансплантата при аутоТКМ у больных с миеломной бо-

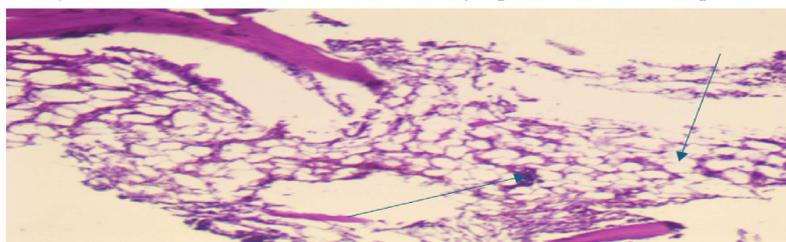


Рис. 1. Трепанобиоптат пациентов с ММ на +30 день после аутоТКМ.

Правая стрелка - кроветворная ткань, левая стрелка - жировая ткань.

У всех больных с миеломной болезнью, кому проведен гистологический анализ КМ (n=30), было выявлено выраженное истончение костных балок вследствие гладкой резорбции кости, что позволяет делать вывод о том, что у пациентов с ММ страдает микроархитектура костной ткани (рис.1).

В 2 (3%) случаях отмечалась выраженная гипоклеточность КМ. Костномозговые полости были широкими.

Соотношение между жировым костным мозгом и миеокариоцитами немного превалировало в сторо-

лезнью (ММ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 64 пациента с ММ с аутоТКМ проведенной в РСНПМЦГ в период с 2020 по 2024 год. Восстановление кроветворения оценивалось по данным миелограммы, периферической крови и данных трепанобиоптата из подвздошной кости. Миелограмма и трепанобиопсия проводилась на +30, +60 после ТКМ. Методы окраски трепанобиоптатов- гематоксиллин – эозин, Романовского-Гимзы – для морфологии периферической крови.

Схема мобилизации стволовых клеток Цф+ГКСФ (циклофосфамид 4000мг в/в 1й день, Г-КСФ 10мкг/кг/сут в 2 введения с момента начала подъема лейкоцитов. Минимальное количество ViableCD34+ клеток в периферической крови 20кл/мкл в день афереза. Минимальное количество необходимое для аутоТКМ- 2*109/кг.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 64 больных, подвергшихся аутоТКМ с нативными стволовыми клетками трепанобиопсия проведена 30 пациентам. Биопсия подвздошной кости проводилась в +30 день после аутоТКМ. Группа состояла только из пациентов с ММ, так как 1-дневный курс кондиционирования возможен только при миеломной болезни. За норму клеточности костного мозга принято соотношение кроветворной, жировой и костной ткани 1:0,8:0,5 (Абдулкадиров К.М и соавт 1988г, Касанова А.К и соавт 2016г). Кроветворная площадь менее 1 оценивалась как гипоклеточный биоптат.

Из полученных данных видно, что и после аутологичной ТКМ в этой группе пациентов клеточность костного мозга приближалась к нормальным значениям на 30й день. Снижение клеточности имело место только у 3х пациентов (10%) у остальных 20 (90%) соотношение кроветворного костного мозга к жировому приближалась к норме.

ну жировой ткани составляло 1,0:0,8 — что говорит о не выраженной гипоплазии. Липоциты располагались равномерно, преимущественно вдоль костных балок. Кроветворные клетки у этих пациентов встречались в достаточном количестве.

Характеристика состояния костномозгового кроветворения больных ММ представлена в таблице 1.

В клеточном составе определялись элементы всех трех ростков гемопоэза.

Характеристика костномозгового кроветворения у больных с ММ с применением нативного КМ на +30 день после аутоТКМ

Показатели (число больных/ %)		Частота нарушений состояния гемопоеза у больных ММ. (n=30)
Клеточность КМ	гипоклеточный	3 (10%)
	нормоклеточный	30 (90%)
	гиперклеточный	0
Эритроидный росток	сужен	2 (6%)
	норма	27 (91%)
	расширен	1 (3%)
Гранулоцитарный росток	сужен	5 (16%)
	норма	25 (84%)
	расширен	0
Количество мегакариоцитов	снижено	2 (6%)
	нормальное	28 (94%)
	увеличено	0
Лимфоплазмочитарный росток	сужен	1 (3%)
	норма	27(91%)
	расширен	2 (6%)

Основную часть клеток составляли клетки эритроидного ряда. В 28 (91%) случаях норма, сужено в 2х (6%), расширено в 1м (6%), как позже при анализе диагностировано у этого пациента отмечалось ЖКТ кровотечение во время аутоТКМ. Количество клеток гранулоцитарного ряда было в норме у 13 ти (72%) пациентов и у 5 (28%) сохранялось сниженным на + 30 день аутоТКМ. Гранулоцитарный росток был представлен, в основном, зрелыми и промежуточными генерациями, примерно в равном соотношении, местами в биоптате встречались молодые и незрелые гранулоциты. Число мегакариоцитов у 28 пациентов (89%) соответствовало норме, тогда как в 2 (6%) случаях их число было существенно сниженным. Среди мегакариоцитов не выявлялись диспластически из-

мененные формы. Мегакариоциты располагались преимущественно равномерно по несколько штук возле синусов, однако в 4-х препаратах были случаи с скоплениями мегакариоцитов возле костных балок. Расширение мегакариоцитарного роста в исследуемой группе не было.

В 2-х (6%) случаях в костном мозге определялась лимфопрлиферация, лимфатический росток был увеличен за счет плазмоклеточной инфильтрации.

Склероза стенок сосудов не было. Соотношение кроветворной ткани к жировой и костной составило 1,0: 0,7:0,5, и оценивалось как нормопластическое. Соотношение кроветворного костного мозга к жировому у пациентов с ММ приведены в таблице 2.

Таблица 2

Морфологическое соотношение кроветворной, жировой и костной ткани при анализе биоптатов у больных с ММ

Показатели (разброс)	Результаты морфологического исследования трепанобиоптатов	
	Группа ММ (n=30)	p
Кроветворная ткань, %. М + m,	45,6 ±1,03 (35,4-50,1)	p<0.005
Жировая ткань, %. М + m,	33,0 ±1,15 (38,2-46,0)	p<0.003
Костная ткань, %. М + m,	23,3 ±0,62 (11,9-23,9)	p<0.0005
соотношение	1,0: 0,7:0,5	

Для сопоставления гистологической картины костного мозга и периферической крови проведены морфологические исследования всех 64 пациентов в сроки, +7,+14,+21, +30, +60 день после аутоТКМ, результаты приведены в таблице 3.

Оценивалось количество лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови, так же их морфологическая характеристика.

Миелотоксический агранулоцитоз (МТА) в этой группе больных развивался после введения цитотоксического препарата (мельфолана) уже на +3день в среднем (от -1 до +5-го дня) и в среднем длился 14

(от 12 до 18 дней). При анализе данных в этой группе диагностировано что тяжелая нейтропения (L ниже 1.0 тыс, нейтрофилы ниже 0.5 тыс) развивается у всех 64 (100%), т.е. закономерно. При этом всем больным проводилась стимуляция лейкопоеза Г-КСФ 300 МЕ п/к 1 раз в день до достижения уровня L-1000 кл/мл. Небольшой подъем лейкоцитов начинался уже к 11-му дню после аутоТКМ. Первый день восстановления лейкоцитов приближался к 13 дню (от 12 до 15 дня) L-1.0± 0.5 (p=0.0003). При этом было установлено, что подъем лейкоцитов в этой группе носит равномерный характер, а не волнообразную линию с

периодами подъема, и спада через 2–3 дня.

Таблица 3

Динамика показателей периферической крови в группа IV после аутоТКМ

Показатели (n=64)	+7	+14	+21	+30	+60
Лейкоциты (тыс)	0.00±0.01 (p=0.0003)	1.0±0.5 (p=0.0003)	2.2±1.0 (p=0.0003)	3.2±1.5 (p=0.0003)	4.3±1.1 (p=0.0003)
Нейтрофилы (тыс)	0.00 (p=0.0003)	0.5±0.1 (p=0.0003)	0.9±0.2 (p=0.0003)	1.9±0.7 (p=0.0003)	2.1±0.4 (p=0.0003)
Тромбоциты (тыс)	0±1 (p=0.0005)	20±5 (p=0.0005)	50±10 (p=0.0005)	100±30 (p=0.0005)	180±50 (p=0.0005)
Эритроциты (млн)	1.5±0.7 (p=0.001)	1.9±0.5 (p=0.001)	3.2±1.0 (p=0.001)	3.2±0.5 (p=0.001)	3.3±1.1 (p=0.001)
Hb (г/л)	68±10 (p=0.0005)	80±5 (p=0.0005)	105±10 (p=0.0005)	110±12 (p=0.0005)	120±15 (p=0.0005)

Тромбоцитопения (ТП) в этой группе больных развивалась уже на +3 день в среднем (от -1 до +5-го дня) и в среднем длился 14 (от 11 до 18 дней). Небольшой подъем тромбоцитов начинался уже к 11-му дню после аутоТКМ. Первый день стойкого восстановления тромбоцитов приближался к 14 дню (от 11 до 18 дня).

Приживление тромбоцитов с трансфузионной независимостью происходило уже к 14±2-му дню (т. е. тромбоциты выше 20 тыс/мкл были у 48 (64%) пациентов. У 10 (13%) пациентов восстановление тромбоцитов до безопасных цифр (не менее 20 тыс/мкл) приходилось на +16 день. Недостаточности приживления трансплантата не было ни у одного из пациентов. У остальных 16 (23%) восстановление тромбоцитов выше 20 тыс/мкл наступало к 11±1 день. К 3-й неделе после трансплантации уровень тромбоцитов составлял у 57(91%) пациентов более 50 тыс/мкл. +30, +60 день анализы периферической крови показали, что тромбоциты достигли 100±30 тыс и 180±50 соответственно, что говорит о хорошем функционировании тромбоцитарного ростка. Стимуляторы тромбопоэза - тромбопоэтин в этой группе не применялся.

Кривая восстановления тромбоцитов имела тенденцию стабильного роста, без критических падений. Основная часть пациентов при этом оставались независимыми от переливания тромбоцитов.

Анемия в группе исследования развивалась также у всех 64 (100%). Из них тяжелая анемия у 34(60%), анемия средней тяжести у 30(40%). При этом трансфузионная поддержка применялась только при развитии тяжелой анемии с клиническими проявлениями (одышка, тахикардия, гипоксические жалобы). Трансфузия эритроцитарной массы в объеме более 4х доз проводилась 3м (5%) пациентам, это были пациенты у которых развились геморрагические осложнения в виде носовых кровотечений, 14ти (21%) перелито 3-4 дозы и 22м (34%) пациентам потребовалось трансфузия от 1 до 3х доз эритроцитарной массы. 25м (40%) пациентам не требовалась заместительная терапия эритроцитарной массой. У этих пациентов уровень гемоглобина был около 78 ±5 г/л (p<0.001),

однако не наблюдалось анемических жалоб, отсутствовало клиническое проявления гипоксии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализировав данные гистологических исследований можно заключить, что костный мозг при применении не замороженного трансплантата на конец 1го месяца после трансплантации является в 91% случаев нормоклеточным. При этом картина периферической крови соответствует восстановлению гемопоэза в костном мозге и проявляется стабильным, трансфузионно независимым кроветворением.

Полученные в исследовании результаты указывают, что период МТА при применении нативного трансплантата составляет не более 14 дней. В данных мировой литературы указывается что период МТА агранулоцитоза в среднем при аутоТКМ составляет 18-19 дней [6,8]. Сокращение длительности нейтропении и тромбоцитопении снижает частоту возникновения инфекционных и геморрагических осложнений [7]. При этом у всех пациентов исключаются осложнения, связанные с токсичностью консерванта (DMSO), таких как тошнота, рвота, одышка, дыхательная недостаточность и пульмосклероз [2]. Таким образом, однозначно можно заключить, что применение нативного трансплантата не только безопасно, но и имеет ряд преимуществ перед замороженными стволовыми клетками. В связи с сокращением расходов клиник на криозаморозку и хранение может быть рекомендован для использования при трансплантации у больных с ММ, особенно в новых и маленьких трансплантационных центрах в период их становления и дефицита медицинских специалистов и финансирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климусева Н. Ф., Ф.И. Бадаев, Е.Н. Бессонова, А.Г. Столяр, А.И. Иофин, А.Н. Быков. Трансплантационные технологии в многопрофильной клинике: опыт и перспективы развития. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. Том 6 № 3. 2014
2. Мелкова К.Н. Аллогенная трансплантация кост-

- ного мозга: ключевые аспекты и основные этапы развития. Клиническая онкогематология. Том 5. №1. 2012.
3. Махамадалиева Г. З., Х.Я. Каримов, Д.С. Маткаримова, Ш.Г. Сабирова. Оценка эффективности аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе в Узбекистане. Вестник гематологии, том XIII, № 2, 2022.
 4. Мелкова К.Н, С.Н.Абдусаламов и соав. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при множественной миеломе. Клиническая онкогематология. Том 4. №1. 2018.
 5. Менделеева Л. П. и др. в кн. под ред. В. Г. Савченко. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Москва, 2018г Т2, с.457 - 463; с. 1001–1031
 6. Румянцев А. Г., А.А. Масчан. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Руководство для врачей, Москва, 2003г., с. 18–49
 7. Фред Дж. Шиффман в кн. под ред. Ю.В. Наточина. Патология физиологии крови. Москва, 2014г., с.17 - 38; с. 307–327
 8. Sureda A., S.Corbacioglu, R.Greco, N.Kröger, E. Carreras. EBMT handbook. 2019, редак. 2024г

НЕВРОЛОГИЯ

УДК: 615.838:616.831-009.11

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА (ОБЗОР)

Хамдамов Б.З.¹, Хамроев Ф.Ш.², Набиева У.П.³, Шарипов А.Т.¹

¹Бухарский государственный медицинский институт,

²Республиканская детская психоневрологическая больница им.У.К.Курбанова,

³Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

Bolalar serebral falaji (BSF) – bu miya funksiyasining buzilishi bilan aniqlanadigan doimiy nogironlikdir; bu esa noto'g'ri holatga va aberrant harakat modellariga olib keladi. Chala tug'ilish va gipoksik-ishemik shikastlanish – miya falajining rivojlanishiga yordam beradigan ikkita omil. Aniqlanishicha, onalik sitokinlari reaksiyasidan kelib chiqadigan neyroplazma BSF olib keladigan sabablardan biri bo'lgan homilaning yallig'lanish reaksiyasi patogenezida muhim rol o'ynaydi va BSFga chalingan bolalar tug'ilgandan keyin ham saqlanib qoladi. Ushbu usullarni tushunish BSFni davolashning yangi, samarali va xavfsiz terapevtik usullarini ishlab chiqishda yordam beradi.

Kalit so'zlar: bolalar serebral falaji, patogenez, bosh miya, markaziy nerv tizimi, tiklanish.

Проблема заболеваемости детским церебральным параличом (ДЦП), несмотря на все передовые достижения современной медицины остается актуальной и в настоящее время [1]. Согласно данным ряда зарубежных и отечественных авторов, заболеваемость ДЦП составляет от 2 до 3,6 на 1000 живорождений (в среднем 2,5 случая) в зависимости от уровня развития страны. [2]. Сложные и многогранные нейробиологические механизмы, лежащие

SUMMARY

Infantile cerebral palsy (cerebral palsy) is a permanent disability that is defined by impaired brain function, resulting in incorrect posture and aberrant movement patterns. Prematurity and hypoxic-ischemic injury are two known factors contributing to cerebral palsy. Neuroinflammation caused by the maternal cytokine response has been found to play an important role in the pathogenesis of the fetal inflammatory response, which is one of the causes contributing to cerebral palsy, and persists even after the birth of children with cerebral palsy. Understanding these pathways could help develop new, effective and safe therapeutic treatments for cerebral palsy.

Keywords: infantile cerebral palsy, pathogenesis, brain, central nervous system, recovery.

в основе ДЦП, представляют собой взаимодействие между генетическими, экологическими и эпигенетическими факторами, которые влияют на форму и функцию растущего мозга [3]. Кора головного мозга, базальные ганглии и мозжечок — области мозга, отвечающие за планирование, выполнение и координацию движений – являются областями, которые наиболее часто повреждаются при ДЦП [4]. Повреждение или разрушение этих областей может привести к раз-