

Cellular Therapy and Transplantation

Клеточная терапия и трансплантация

cttjournal.com

Editor-in-Chief:

Afanasyev B. V. (St. Petersburg, Russia)

Co-Editors-in-Chief:

Wagemaker G.

(Rotterdam, Netherlands)

Zander A.R. (Hamburg, Germany)

Deputy Editor

Fehse B. (Hamburg, Germany)

Managing Editor

Chukhlov A. B.

(St. Petersburg, Russia)

Editorial Board

Aleynikova O. V. (Minsk, Belarus)

Borset M. (Trondheim, Norway)

Büchner Th. (Münster, Germany)

Chechetkin A. V. (St. Petersburg, Russia)

Fibbe W. (Leiden, Netherlands)

Galibin O. V. (St. Petersburg, Russia)

Hölzer D. (Frankfurt a.M., Germany)

Klimko N. N. (St. Petersburg, Russia)

Kolb H.-J. (München, Germany)

Kröger N. (Hamburg, Germany)

Kulagin A. D. (St. Petersburg, Russia)

Lange C. (Hamburg, Germany)

Mamaev N. N. (St. Petersburg, Russia)

Mikhailova N. B. (St. Petersburg, Russia)

Moiseev I. S. (St. Petersburg, Russia)

Nagler A. (Tel-Aviv, Israel)

Nemkov A. S. (St. Petersburg, Russia)

Paramonov I. V. (Kirov, Russia)

Roumiantsev A. G. (Moscow, Russia)

Savchenko V. G. (Moscow, Russia)

Smirnov A. V. (St. Petersburg, Russia)

Uss A. L. (Minsk, Belarus)

Zubarovskaya L. S.,

(St. Petersburg, Russia)

Volume 5 Number 3

Том 5 номер 3

CTT Journal Archive

<http://cttjournal.com/archive.html>

Архив журнала КТТ

<http://cttjournal.com/archive.html?&L=1>

Учредители журнала:

Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский
университет им. И. П. Павлова и
Фонд развития трансплантации
костного мозга, Санкт-Петербург

Издание зарегистрировано
В Федеральной службе по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия,
Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС-22142 от 27 октября 2005 г.

Изготовление оригинал-макета:
ООО «Дизайн-студия «М-Квадрат»,
г. Санкт-Петербург
М. Маликова, М. Булан, О. Бортник,
С. Пискарев.

Design and layout by
“Design Studio M-Kvadrat“, LLC.
Saint-Petersburg.
M. Malikova, M. Bulan, O. Bortnik,
S. Piskarev.

Отпечатано в типографии «Акрос»,
г. Санкт-Петербург.
Бумага – мелованная гляцевая,
115 г/м²; обложка – мелованная
гляцевая, 250 г/м².
Тираж 500 экз.

Printing house “Akros”,
Saint-Petersburg.
Gloss paper, 115 g/m²; cover – gloss
paper, 250 g/m².
This journal is published in 500 copies.

Главный редактор

Афанасьев Б. В.

(Санкт-Петербург, Россия)

Со-редакторы:

Вагемакер Г.

(Роттердам, Нидерланды)

Цандер А. Р. (Гамбург, Германия)

Заместитель главного редактора

Фезе Б. (Гамбург, Германия)

Ответственный редактор

Чухловин А. Б.

(Санкт-Петербург, Россия)

Редакционная коллегия

Алейникова О. В. (Минск, Беларусь)

Борсет М. (Трондхейм, Норвегия)

Бюхнер Т. (Мюнстер, Германия)

Галибин О. В.

(Санкт-Петербург, Россия)

(Санкт-Петербург, Россия)

Зубаровская Л. С.

(Санкт-Петербург, Россия)

Климко Н. Н.

(Санкт-Петербург, Россия)

Кольб Х. (Мюнхен, Германия)

Крегер Н. (Гамбург, Германия)

Кулагин А. Д.

(Санкт-Петербург, Россия)

Ланге К. (Гамбург, Германия)

Мамаев Н. Н.

(Санкт-Петербург, Россия)

Михайлова Н. Б.

(Санкт-Петербург, Россия)

Моисеев И. С.

(Санкт-Петербург, Россия)

Наглер А. (Тель-Авив, Израиль)

Немков А. С.

(Санкт-Петербург, Россия)

Парамонов И. В. (Киров, Россия)

Румянцев А. Г. (Москва, Россия)

Савченко В. Г. (Москва, Россия)

Смирнов А. В.

(Санкт-Петербург, Россия)

Усс А. Л. (Минск, Беларусь)

Фиббе В. (Лейден, Нидерланды)

Хельтцер Д.

(Франкфурт-на Майне, Германия)

Чечеткин А. В.

(Санкт-Петербург, Россия)

can be explained by these 3 factors in 42.7%). We determined standardized coefficients (beta) – factors which were used to compare the results of the effect of different independent factors (gender, age at the time of a survey, the time passed after allo-HSCT, presence of acute and chronic GVHD in past period) upon dependent variables (the result of a survey by each of the «domains»). While assessing psychological sphere, we got an appropriate coefficient of determination which did not allow us to talk about significant effect of these factors (including aGVHD) on psychological sphere. According to our data, age at the time of the survey is a leading factor for the social sphere. It seems rational since significance of values in social sphere is reducing with age. When assessing environmental factors, we have shown that the time after allo-HSCT is a main factor ($R^2 = 0.193$) which correlates with patient's gradual adaptation for environment after long illness and reduced frequency/duration of hospital staying. Conclusion

According to our research, the time passed after allo-HSCT is one of the main factors affecting quality of life of patients after transplantation of allo-HSCT on the territory of the Russian Federation and former USSR. The results of an online QoL survey among patients after allo-HSCT 5 years after transplantation are comparable with average values in the population.

Keywords

Hematopoietic transplantation, quality of life; GVHD; environment; physical health, psychological health, social relationships.

Использование онлайн-платформы для дистанционной оценки качества жизни у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток на территории России и стран бывшего СССР

Дарья С. Дубняк, Михаил Ю. Дроков, Лариса А. Кузьмина, Вера А. Васильева, Ольга М. Королева, Екатерина Д. Михальцова, Наталья Н. Попова, Дмитрий Э. Выборных, Сергей О. Хрущев, Елена Н. Паровичникова

Федеральное государственное бюджетное учреждение Гематологический научный центр Москва, Россия

Введение

В настоящее время в России активно развивается трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Несмотря на то, что о клинических исходах поступает большое количество информации, практически нет данных о качестве жизни у пациентов на разных сроках, особенно поздних (более 5 лет), после алло-ТГСК. Одним из важных лимитирующих факторов для проведения данного вида исследований является нежелание и невозможность большинства пациентов (по многим причинам, в том числе и в связи с большими расстояниями), посещать трансплантационный центр на поздних сроках после алло-ТГСК в период «полного благополучия». Целью работы был дистанционный опрос качества жизни с выявлением основных факторов, влияющих на него, у пациентов после алло-ТГСК с использованием электронной версии опросника WHOQOL-BREF по средствам сети Интернет.

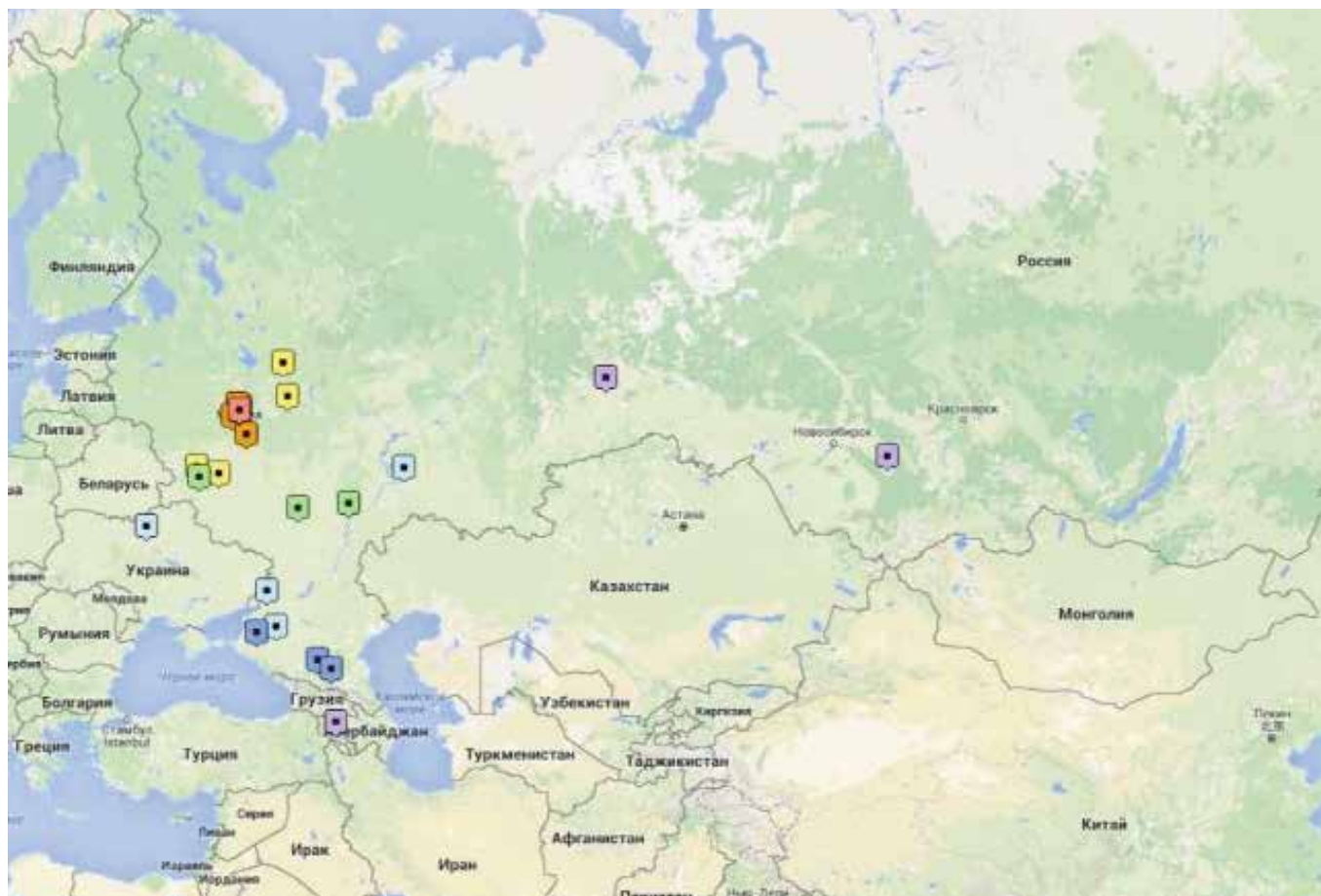
Пациенты и методы

Исследование было проведено в отделении трансплантации костного мозга ФГБУ ГНЦ с января по май 2016 г. Для проведения исследования была создана доступная через сеть Интернет электронная интерактивная русская версия опросника WHOQOL-BREF. Данный опросник утвержден ВОЗ и включает 26 вопросов, охватывающих 4 сферы жизни («домена») человека (физическую (домен 1), психологическую (домен 2), социальную сферу (домен 3), а также отношение с «внешней» средой (домен 4). Каждый ответ оценивался по 5 бальной шкале (от 1 до 5). Баллы суммировались, производился перерасчет согласно алгоритмам, утвержденным ВОЗ. Полученные данные представляли собой значения от 1 до 100 баллов, рассчитанное отдельно по каждому из 4х доменов. По данным литературы для западной популяции, среднее значение по каждой из шкал составляет 75 ± 2.5 (Cummins, 2003).

Всего были опрошены 63 пациента, которым алло-ТГСК была выполнена в период с 2006 по 2016гг, (АА (n=4), ЛПЗ (n=2), МДС (n=4), ММ (n=1), МПЗ (n=2), ОЛЛ n=8, ОМЛ n=38, ХМЛ n=4). Из них 37 женщин (58,7%), 26 мужчин (41,3%) в возрасте от 21 до 63 лет (Me - 37). 47,6% пациентам (n=30) была выполнена трансплантация аллогенного костного мозга от родственного донора, 41,3% (n=26) от неродственного совместимого и 11,1% (n=7) – от неродственного частично совместимого. Острая РТПХ II-IV степени была диагностирована у 30,2% (n=19). Хроническая РТПХ (хрРТПХ) была диагностирована у 41,3% (n=26).

Результаты

В опросе приняли участия реципиенты стволовых клеток крови и костного мозга из 22 городов, 16 регионов России, 3х стран мира (Рис.1). При оценке надежности (внутренней согласованности) опросника, величина α по Кронбаху составила 0,894, что говорит о достаточной надежности теста при оценке данной группы пациентов после алло-ТГСК.



Первичный анализ данных включал данные по 4 «доменам» для общей группы пациентов на разных сроках после алло-ТГСК (Табл.1). Основным фактором, влияющим на качество жизни, является время после трансплантации. При построении модели множественной

регрессии было показано, что основными факторами, влияющими на физическую сферу у пациентов после алло-ТГСК, являются: возраст на момент опроса, наличие хрРТПХ в анамнезе, а также пол пациента (Табл. 2).

Таблица 1. Средние показатели в баллах у пациентов на разных сроках после алло-ТГСК. (Среднее $\pm$ SD)

Домены	После алло-ТГСК		
Физическая сфера, баллы	<=1 года (n=18)	1-5 (n=36)	>5 лет (n=9)
Психологическая сфера, баллы	52,18 $\pm$ 7,85	56,25 $\pm$ 10,81	63,1 $\pm$ 9,62
Социальные взаимоотношения, баллы	61,57 $\pm$ 9,75	64 $\pm$ 12,8	70,37 $\pm$ 8,19
Внешняя среда, баллы	68 $\pm$ 18	72 $\pm$ 15	87 $\pm$ 12

Таблица 2. Анализ значимости факторов в модели множественной регрессии у пациентов после алло-ТГСК

Сферы жизни пациента, баллы (по WHOQOL)	Переменные	Скорректированный R-квадрат	Стандартизованные коэффициенты (Бета)	p-значение
Физическая сфера			-,430	0,0001
			,430	0,0001
			-,393	0,0001
Психологическая сфера			-,275	0,045
Социальные взаимоотношения			-,514	0,0001
Внешняя среда			,413	0,0001
			-,269	0,022

Коэффициент детерминации для данных факторов составил 0,427 (т.е. оценка физической сферы у пациентов после алло-ТГСК на 42,7% может быть объяснена этими 3 факторами). Стандартизованные коэффициенты (бета) – коэффициенты, которые используются для сравнения результатов влияния различных независимых переменных (пол, возраст на момент опроса, время прошедшее после алло-ТГСК, наличие острой и хронической РТПХ в анамнезе) на зависимую переменную (результат опроса по каждому из «доменов»). При оценке психологической сферы, полученный нами коэффициент детерминации не позволил говорить о существенном влиянии факторов, в том числе оРТПХ, на психологическую сферу. По нашим данным, ведущим фактором, влияющим на социальную сферу, оказался возраст на момент опроса, что представляется обоснованным, поскольку с возрастом значения оценок социальной сферы среди пациентов (и не только) снижаются). Что касается влияния факторов на оценку взаимодействия пациентов с внешней средой, то было показано, что одним из ведущих факторов является время, прошедшее после трансплантации ($R^2=0,193$), что свя-

зано с постепенной адаптацией пациента к внешней среде после длительной болезни и снижением частоты и длительности пребывания в стационаре.

Заключение

По данным нашего исследования, одним из основных факторов, влияющих на качество жизни пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток на территории России и стран бывшего СССР, является время, прошедшее после алло-ТГСК. Как видно из полученных данных, результаты опроса среди пациентов после алло-ТГСК спустя 5 лет после трансплантации сравнимы со средними значениями в популяции.

Ключевые слова

Трансплантация гемопоэтических клеток, качество жизни, РТПХ, внешняя среда, физическая сфера, психологическая сфера, социальная сфера.

Treatment of refractory intestinal acute GvHD using multipotent mesenchymal stromal cells (MMSC)

Darya S. Dubnyak, Larisa A. Kuzmina, Mikhail Y. Drokov, Natalia A. Petinati, Nina J. Drize, Vera V. Vasilyeva, Olga M. Koroleva, Ekaterina D. Mikhaltsova, Natalia N. Popova, Elena N. Parovichnikova, Valerii G. Savchenko

National Research Center For Hematology, Moscow, Russian Federation

Contact: Dr. Darya Dubnyak

E-mail: darya-dubnyak@yandex.ru

Introduction

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in patients with hematological malignancies is frequently accompanied by severe complications. E.g., acute graft versus host disease (aGvHD) is common in recipients of peripheral stem cells or bone marrow, thus being among the main reasons of increased mortality or suboptimal life quality during post-transplant period. The aim of this study was to assess efficacy of multipotent mesenchymal stromal cells (MMSCs) in patients with refractory clinical forms of aGvHD with affection of gastrointestinal tract (GIT).

Patients and methods

One-hundred-eighty allo-HSCT have been performed at the National Research Center of Hematology (Moscow) between November 2012 and June 2016. Fifteen cases of refractory aGvHD with GIT involvement have been diagnosed. We studied efficacy of MMSC application as a second-line therapy for such GvHD cases.: Fifteen patients with refractory aGvHD and GIT involvement participated in the study, including eight males and 7 females, at a median age of 40 (21 to 57 years old). Eight patients were admitted with acute myeloid leukemia (AML), and five patients were treated for acute lymphoid leukemia (ALL). Patients with myelodysplastic syndrome (n=1), and chronic myeloid leukemia (n=1) were also included. Two patients underwent myeloablative conditioning regimen versus 13 cases with reduced intensity conditioning regimen. In 10 cases, peripheral blood stem cells have been used. Twelve patients were subjected to unrelated allo-HSCT (matched, 8, mismatched, 4). Three patients underwent allo-HSCT from related donors (matched, 2; mismatched, 1). We used different immunosuppressive therapy as a preventive treatment of GvHD: MMF+CSA+MTX (n=9), CSA+MMF (n=3), MMF+post-transplant cyclophosphamide on +3,4 day (n=1), post-transplant cyclophosphamide on +3,+4 (n=1). In case of unrelated donor, ATG was added to the therapy. GvHD was established on an average of day +54 after HSCT. Six patients were diagnosed with aGvHD of gastrointestinal tract, 3 patients, with aGvHD affecting GIT and skin; two patients, with aGvHD of GIT and liver; four patients had aGvHD with GIT, liver and skin involvement. The most patients suffered from severe form of GvHD (grade 2 was confirmed in 1 case, grade 3, in 8 cases, grade 4, in 6 patients).

mid on +3,+4 (n=1). In case of unrelated donor, ATG was added to the therapy. GvHD was established on an average of day +54 after HSCT. Six patients were diagnosed with aGvHD of gastrointestinal tract, 3 patients, with aGvHD affecting GIT and skin; two patients, with aGvHD of GIT and liver; four patients had aGvHD with GIT, liver and skin involvement. The most patients suffered from severe form of GvHD (grade 2 was confirmed in 1 case, grade 3, in 8 cases, grade 4, in 6 patients).

Results

We administered prednisolone at the dose of 2mg/kg, as up-front therapy. In 2 cases only partial response was achieved. We did not achieve any response to prednisolone in 12 patients. One patient with refractory form GvHD died due to malignancy progression. Fourteen patients who failed to respond for the first-line therapy were subjected to the second-line treatment. The therapy was started at an average of 14 days (8 to 58) since the diagnosis of aGvHD. In thirteen patients, MMSC were applied at 1...3 doses (1 dose = 1x10⁶/kg MSCs) weekly. In one patient, ATG was administrated as a second-line therapy, however, without any response. In 2 of 13 patients, a "full" response to MMSC therapy was achieved. Moreover, we have got a partial response in 5 patients and did not observe any response in 6 patients. Four patients died from further GvHD progression accompanied by infectious complications. One patient further developed a chronic form of GvHD. In 7 cases, we tried a third-line therapy of aGvHD, with average onset time of 29 (17 to 97 days) since the aGvHD diagnosis. Different therapies were use in these cases. E.g., MMSC were applied in one patient with a partial response to therapy; ATG was injected in 2 patients without clinical effect. Usage of methotrexate in three patients brought a partial effect only in one case case and was entirely ineffective in two cases. Infliximab injection in 1 patient was also without effect. Three patients from the "third-line" group further died from progressing GvHD. A

next-line therapy was tried in four patients who failed to respond to previous treatment. Tacrolimus was administered in 1 case, ATG, in 1 patient, rituximab, in 2 cases. These patients died from further GvHD progression and concomitant infectious complications. The three-year overall survival was 17.7%. Conclusions: At present, there is no precise concept for treatment of refractory aGvHD. Our study has shown that the second-line therapy with MMSC may be effective in 57% of the patients with severe aGvHD complicated by GIT affection. Moreover a "full" response was achieved in 14%

of the cases. We didn't observe any differences of efficacy in terms of MMSC source, i.e., if the same or another donor should be recruited. Third-line and subsequent therapies were proven to be entirely ineffective.

Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation; refractory GVHD; intestinal, prednisolone; mesenchymal stem cells.

Лечение рефрактерной острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) с поражением кишечника с использованием мультипотентных мезенхимных стволовых клеток (ММСК)

Дарья С. Дубняк, Лариса А. Кузьмина, Михаил Ю. Дроков, Наталья А. Петинати, Нина И. Дризе, Вера А. Васильева, Ольга М. Королева, Екатерина Д. Михальцова, Наталья Н. Попова, Елена Н. Паровичникова, Валерий Г. Савченко

Федеральное государственное бюджетное учреждение Гематологический научный центр Москва, Россия

Введение

Проведение трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых крови (алло-ТГСК) при онкогематологических заболеваниях связано с развитием ряда тяжелых осложнений. Одним из них является острая реакция трансплантат против хозяина (ОРТПХ). Хотя был достигнут большой успех в профилактике и лечении этого осложнения, до настоящего момента острая реакция трансплантат против хозяина является основной причиной нарушения качества жизни и летальности после алло-ТГСК. Целью работы было изучение эффективности использования мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) и других лекарственных средств у больных с рефрактерными формами ОРТПХ с поражением кишечника.

Пациенты и методы

В ФГБУ ГНЦ МЗ РФ в период с ноября 2012г по июнь 2016г выполнено 180 алло-ТГСК. У 15 пациентов была констатирована рефрактерная форма ОРТПХ с поражением кишечника. В исследовании проведен анализ эффективности терапии второй и более линий, в том числе с использованием ММСК. В исследование было включено 15 пациентов с рефрактерными формами ОРТПХ с поражением кишечника. Медиана возраста пациентов составила 40 лет (21 – 57 лет) из них мужчин – 8, женщин – 7. Диагноз острого миелобластного лейкоза был установлен у 8 пациентов, острого лимфобластного лейкоза – 5 больных, у 1 пациента – миелодиспластический

синдром, хронический миелолейкоз – у 1 больного. Двум пациентам было проведено предтрансплантационное кондиционирование в миелоаблативном режиме, 13 – в режиме пониженной интенсивности. В большинстве случаев, в качестве источника трансплантата использовали гемопоэтические стволовые клетки крови – у 10 пациентов. У 12 пациентов алло-ТГСК выполнена от неродственных доноров (полностью совместимых – 8, частично совместимых – 4), у 3 больных алло-ТГСК выполнена от родственных доноров (полностью совместимых – 2, частично совместимый донор – 1). Профилактика РТПХ проводилась по следующим схемам: микофенолата мофетил+циклоспорин+метотрексат (n=9), микофенолата мофетил + циклоспорин (n=3), микофенолата мофетил+циклоспорин (n=1), микофенолата мофетил + циклофосфамид (+3,4 дни) (n=1), циклофосфамид (+3,4 дни) (n=1), в случае ТКМ от неродственных доноров к проводимой терапии был добавлен АТГ. Медиана развития ОРТПХ составила 54 дня после трансплантации. У 6 пациентов констатирована РТПХ только с поражением кишечника, у 9 человек развилось сочетанное поражение: РТПХ кишечника+ кожи у 3 больных, РТПХ кишечника + печени у двоих больных, РТПХ кишечника + кожи+ печени у 4 пациентов. У большинства исследуемых пациентов отмечались тяжелые формы РТПХ (II степени – 1 пациент, III степени – у 8, IV степени – у 6 больных).

Результаты

В качестве первой линии терапии всем пациентам проводили лечение преднизолоном в дозе 2 мг/кг, частичный ответ был достигнут у трех пациентов, без ответа – две-