

## РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН В ЛІКУВАННІ ГОСТРОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ХВОРОБИ

ХОМЕНКО В.І.

Київський центр трансплантації кісткового мозку, Київ

**Вступ.** Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) є важливим методом лікування для низки гематологічних, онкологічних та інших захворювань. Завдяки своїй ефективності ТГСК досить швидко розвивається у світі[1,2]. Нині найбільш частими загальними показаннями для ТГСК є лімфопроліферативні захворювання (понад 53%), лейкемії (36%), непухлинні захворювання (6%), солідні пухлини (4%) та інші хвороби (до 1%)[2]. Трансплантація стала пріоритетною терапевтичною стратегією в лікуванні вищенаведених захворювань.

Ще одним показанням для ТГСК є гостра променева хвороба (ГПХ). Але питання щодо ролі та місця цього методу лікування в терапії вищенаведеного захворювання є дискусійним та контраверсійним, адже набутий досвід щодо лікування ГПХ з застосуванням методу ТГСК ґрунтується на невеликій кількості спостережень.

Актуальність вищенаведеного питання обумовлена тим, що з кінця Другої світової війни значно збільшується застосування джерел іонізуючого випромінювання у військових, промислових, сільськогосподарських, науково-дослідницьких і медичних цілях. З плином часу збільшується частота тяжких аварій та нещасних випадків з переопроміненням осіб, які викликали смерть або важкі травми та ускладнення. Понад 600 джерел іонізуючого випромінювання були втрачені або вкрадені з 1995 року і менш ніж половину з них вдалося повернути. Аналіз даних літератури та надійних неофіційних джерел (N ерот J-С., 2009) говорить про те, що протягом 60 років сталося, по меншій мірі, 600 подій, які викликали значне радіаційне опромінення біля 6000 осіб. Біля 70 серйозних аварій стали результатом смерті однієї або більше осіб, а 200 летальних випадків були пов'язані з ГПХ. Аналіз частоти усіх зареєстрованих нещасних випадків свідчить про те, що спостерігається тенденція до збільшення частоти тяжких аварій. Радіаційні аварії відбувались в будь-якому типі країн і, очевидно, не були безпосередньо пов'язані зі ступенем економічного та технічного розвитку[3].

На перший погляд, застосування ТГСК для лікування осіб, що зазнали випадкового опромінення всього тіла, у дозах, які унеможливають спонтанне відновлення роботи кісткового

мозку, є логічним. Але, ТГСК має багато обмежень, які включають в себе ідентифікацію гістосумісного донора, вікові обмеження, НЛА-типівання пацієнтів, необхідність додаткової імуносупресії, високий ризик розвитку реакції трансплантату проти хазяїна (РТПХ) та інші. В зв'язку з цим, слід проаналізувати дані літератури щодо сучасних поглядів наукової спільноти на роль і місце ТГСК в лікуванні ГПХ.

**Аналіз даних літератури.** Перший досвід застосування ТГСК для лікування ГПХ був отриманий в 1958 році (Вінча, Югославія), коли шість осіб отримали дози опромінення 433, 422, 415, 410, 320, і 205 бер. У всіх розвинулася ГПХ. П'ять постраждалих з шести отримали алогенну трансплантацію кісткового мозку (ТКМ). У всіх спостерігалось транзиторне приживлення трансплантату з наступним відновленням гемопоезу по аутологічному типу. Один пацієнт з шести (433 бер) помер після ТКМ на 32 день після аварії. Хоча у всіх постраждалих спостерігалось відторгнення донорського кісткового мозку, вважається цілком імовірним, що до відторгнення трансплантату сприяли виживанню пацієнтів[4].

У 1986 році після аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) у 19 хворих на ГПХ було виконано 13 алогенних ТКМ і 6 трансплантацій клітин ембріональної печінки. Останні містять гемопоетичні стовбурові клітини (ГСК) і мінімальну кількість імунокомпетентних клітин, що мало суттєво знизити ризик РТПХ [5,6].

Показанням для алогенної ТКМ або трансплантації клітин ембріональної печінки було  $\gamma$ -опромінення всього тіла в дозі, яка оцінювалась за кількістю лімфоцитів периферичної крові та хромосомними абераціями від 6,0 Гр і вище. У цих хворих очікувалась тяжка незворотна або надзвичайно затяжна мієлодепресія.

Сім пацієнтів, які отримали алогенну ТКМ, померли в терміни від 2 до 19 днів після операції (через 15-25 днів після опромінення) від гострих променевих уражень шкіри, кишечника і легень.

З шести пацієнтів, які не зазнали несумісних з життям опіків шкіри, пошкоджень кишечника та загальна доза опромінення яких знаходилась в межах 4,4 – 10,2 Гр, двоє вижили після алогенної ТКМ від гаплоідентичних донорів-сестер

(доза  $\gamma$ -опромінення становили відповідно 5,6 і 8,7 Гр). У них після пересадки розвинулося відторгнення частково функціонуючого трансплантату (в дні 32 і 35), а відновлення їх власного мієлопоезу почалося з 28 дня.

Четверо пацієнтів, які отримали алогенну ТКМ померли між 27 і 79 днями після пересадки (через 34-91 день після опромінення) від змішаних вірусно-бактеріальних інфекцій. У двох з них ефективно функціонували транспланти від HLA-ідентичних донорів (сумарні дози  $\gamma$ -опромінення 5,2 Гр та 6,4 Гр, відповідно). У двох інших (доза  $\gamma$ -опромінення 4,4 Гр та 10,2 Гр) спостерігалось раннє відторгнення трансплантату (на 16 і 42 день) після пересадок від гаплотипічних донорів, але смерть наступила в період, коли їх власний мієлопоез був уже відновлений.

Всі пацієнти з ГПХ, які отримали трансплантацію клітин ембріональної печінки померли від травм шкіри та кишечника в короткий період (від 14 до 18 днів) після опромінення, за винятком однієї жінки 63 років з ГПХ IV ст., котра прожила 30 днів після опромінення в дозі 8-10 Гр. Її пересадили клітини ембріональної печінки від 18-тижневого чоловічого ембріона. Після смерті (17 днів після пересадки) були виявлені численні мітози на фоні тяжкої панцитопенії кісткового мозку. Всі мітотичні клітини мали жіночий каріотип, що свідчить про початок регенерації її власного кісткового мозку.

Цей досвід (Baranov A., Gale R.P., Guskova A. et al., 1989; Guskova A.K., Varabanova A.V., Baranov A.Y. et al., 1988) показує, що в надзвичайній ситуації у групі осіб, які отримали алогенну ТКМ, надії на успіх були вкрай обмежені. Сім з 13 пацієнтів померли в результаті тяжких пошкоджень шкіри і кишечника до приживлення кісткового мозку, якого можна було очікувати.

В 1990 році в Ізраїлі (Soreq) внаслідок опромінення джерелом кобальту 60 постраждалих отримав дози опромінення на все тіло між 10 і 20 Гр. Хоча пацієнт отримав якісну високоспеціалізовану медичну допомогу, яка включала застосування ростових факторів в поєднанні з алогенною ТКМ, він помер на 36 день після аварії від тяжкого кишкового синдрому та легеневої недостатності [3].

В 1999 після аварійного опромінення трьох осіб Японії (Токаї-Мурі), двоє з них отримали алогенну ТКМ. Одному пацієнту виконано трансплантацію ГСК периферичної крові від гестотипічної сестри, а іншому – трансплантацію частково сумісної кордової крові 5/6 (HLA-A і -DRB локуси були ідентичними, а HLA-B локус – гаплотипічним). У обох пацієнтів спостерігалось транзиторне приживлення донорського трансплантату. До того моменту, коли пацієнти померли від радіаційного ушкодження інших органів та супутніх інфекцій, у них спостерігалось відновлення власного гемопоєзу [7,8].

Аналіз результатів застосування алогенної ТКМ (13 осіб) і трансплантації клітин ембріональної печінки (6 осіб) постраждалих на ЧАЕС в період формування основних клінічних проявів ГПХ дозволив зробити ряду дослідників (Гуськова А.К., Краснюк В.И., Галстян И.А., Надежина Н.М. и др., 2016) висновок про те, що тяжка та дуже тяжка ступінь кісткомозкової форми ГПХ (діапазон доз 4,0–10,0 Гр) не є показанням для проведення алогенної ТКМ, адже у цих хворих можливе спонтанне відновлення власного кровотворення [9].

Інші дослідники (Dainiak N., Ricks R.C., 2005), проаналізувавши результати лікування ГПХ у 31 пацієнта, які отримали алогенну ТКМ після випадкового опромінення показали, що медіана їх виживання після трансплантації становила приблизно 1 місяць. У 4 пацієнтів, які прожили після алогенної ТКМ більше 1 року, реконституція кровотворення відбувалася по аутологічному типу. Серед причин смертності у цих постраждалих, особливо високим був внесок РТПХ, який становив понад 20%, тим самим, порушуючи питання щодо корисності алогенної ТКМ для лікування ГПХ [10].

Таким чином, досвід, отриманий від застосування алогенної ТКМ для лікування постраждалих внаслідок нещасних випадків на ЧАЕС, Ізраїлі (Soreq), Японії (Токаї-Мурі) дав можливість зробити припущення, що сьогодні алогенна ТКМ має обмежену роль для лікування жертв радіаційних аварій і принесе користь тільки невеликій кількості опромінених осіб.

Все вищевикладене потребувало перегляду та оптимізації підходів до лікування ГПХ з застосуванням ТКМ в частині діапазону доз опромінення постраждалих, термінів проведення трансплантації, режимів кондиціонування і таке інше. Раніше вважали, що трансплантації при ГПХ, ймовірно, повинні розглядатися тільки для постраждалих, що отримали дози опромінення в діапазоні 8-12 Гр, які рівномірно розподілені, без тяжких ушкоджень шкіри, за відсутності серйозного внутрішнього забруднення та звичайних травм. Наводились аргументи на користь раннього застосування ТКМ, навіть протягом першого тижня після опромінення. Вважали, що ТКМ в піковий період імуносупресії при ГПХ може зменшити ймовірність відторгнення трансплантату. Ця обставина підкреслювала важливість мати надійні клінічні, біологічні та дозиметричні висновки щодо оцінки рівня дози та розподілу дози в організмі. За відсутності надійних даних фізичної дозиметрії та гематологічних параметрів, використання алогенних ТКМ вважалось малообґрунтованим [11].

Міжнародна група дослідників, з урахуванням набутого досвіду, розробила сучасне керівництво для лікування опромінених осіб – METREPOL (Medical Treatment Protocols for

Radiation Accidentasa Basisfora Computerised Guidance System), яке гуртується на колективному досвіді лікування 800 жертв 70 радіаційних аварій. METREPOL використовує оцінку радіаційно індукованих пошкоджень органів і систем (кровотворної (hematologic – H), нейроваскулярної (neurovascular – N), шлунково-кишкової (gastrointestinal – G) та уражень шкіри (cutaneous – C)) на ранній стадії після опромінення для прогнозування результату. Він включає прості клінічні лабораторні тести, такі як гематологічні показники крові, та, зокрема, визначає ймовірність «незворотних» (H4) і «зворотних» пошкоджень кісткового мозку (H3, H2 і H1). METREPOL пов'язує 4 системи (H, N, G, C) для того, щоб виявити можливість розвитку поліорганної недостатності на ранній стадії після впливу радіації. Таким чином, клінічна класифікація METREPOL дозволяє точно ідентифікувати жертв радіаційних аварій з незворотними пошкодженнями кісткового мозку, яким показана ТГСК [12-14].

Пацієнти з гострим опроміненням всього тіла високими дозами опромінення, будуть потрапляти до однієї з трьох категорій:

- пацієнти, які можуть відновитися з мінімальними медичними втручаннями;
- хворі, які потребують інтенсивної терапії та догляду, включаючи проведення ТГСК;
- пацієнти, що через дози опромінення, які вони отримали, супутньої фізичної травми або неадекватних клінічних ресурсів, будуть відсортовані для отримання паліативної медичної допомоги.

Лікування не потребують пацієнти з ГПХ, коли доза опромінення мала (<1 Гр) або є дуже високою (> 10 Гр). Якщо ресурси дозволяють, алогенна ТГСК може розглядатися у осіб з дозою опромінення від 7 до 10 Гр, які не мають значних опіків, травм або інших тяжких ускладнень (органної токсичності) та у кого є відповідний донор.

Особисті кількості гранулоцитів, яка перевищує  $0,5 \times 10^9$ /л, і кількості тромбоцитів більше ніж  $100 \times 10^9$ /л протягом 6 днів після експозиції, очевидно мають ознаки залишкового гемопоєзу і не можуть розглядатися в якості кандидатів на трансплантацію [12-16].

У тих випадках, коли доступний сингенний донор або є в наявності раніше заготовлені аутологічні ГСК, може застосовуватися сингенна або аутологічна трансплантація у пацієнтів з експозицією від 4 Гр до 10 Гр [12-16].

Приплануванні застосування ТГСК у хворих з ГПХ слід враховувати інші чинники, які можуть вплинути на результати лікування:

1. Досить часто вплив радіації не є однорідним. Деякі частини кісткового мозку можуть бути опромінені мінімально або уникнути опромінення тому, що пацієнт був частково екранований бар'єром.

2. Супутні ураження, такі як опіки або травми, можуть сильно ускладнювати лікування хворих, які також мають індуковану радіацією недостатність кісткового мозку.
3. Вибух ядерного пристрою, який призводить до масових жертв, може також зруйнувати інфраструктуру, необхідну для лікування цих хворих.

В процесі лікування пацієнта, який страждає на ГПХ, необхідно провести детальний аналіз щодо наявності у нього залишкового кровотоку, потенційно здатного в перспективі відновити гемопоєз. Для цього в період до 14-21 дня після опромінення проводять аспірацію кісткового мозку, яка може доповнюватися трепанобіопсією, уникаючи при цьому очевидних ділянок радіаційного опромінення. Експерти METREPOL вважають, що ТГСК не повинна виконуватися у жертв радіаційних аварій, які мають потенціал для ендogenous відновлення гемопоєзу.

Сьогодні ТГСК не розглядається в якості невідкладного медичного втручання при випадковому опроміненні всього тіла. Разом з тим, заходи для проведення HLA-типуювання постраждалого слід вжити негайно. Пошук потенційного донора та його активацію необхідно розпочати якомога раніше. Сама трансплантація не повинна проводитися, як мінімум, до завершення наглядового періоду протягом 14-21 днів після опромінення.

Таким чином, у відповідності з METREPOL алогенна ТГСК при ГПХ є невідкладною медичною процедурою. Це вкрай важливо для того, щоб уникнути РТПХ, а також щоб не скомпрометувати ендogenous відновлення гемопоєзу. Якщо важка аплазія зберігається, не дивлячись на застосування колонієстимулюючих факторів (КСФ) і цитокинів, протягом більше ніж 14 днів, розглядається можливість проведення ТГСК.

Критеріями для проведення трансплантації є:

1. Тяжка аплазія кісткового мозку, яка зберігається протягом 14-21 днів після опромінення на фоні прийому КСФ і цитокинів.
2. Відсутній резидуальний гемопоєз.
3. Відсутні незворотні пошкодження інших органів і систем.
4. Доступний підходящий донор. Пошук підходящого донора в ряду пріоритетів повинен виконуватися негайно та в наступному порядку:
  - найкращим донором при ГПХ є однояйцевий близнюк (сингенний донор) або якщо є в наявності заздалегідь заготовлені аутологічні ГСК;
  - член сім'ї, який сумісний як мінімум по 7/8 HLA-антигенів;
  - неродинний донор зі ступенем сумісності принаймні 9/10 HLA-антигенів;

- пуповинна кров сумісна, принаймні по 4/6 HLA-антигенів.

5. В якості джерел ГСК можуть використовуватись:

- кістковий мозок;
- периферична кров;
- пуповинна кров.

Мінімальна доза клітин для інфузії при застосуванні вищенаведених джерел:

- $2 \times 10^6$  CD34+ клітин /кг ваги тіла пацієнта (ГСК периферичної крові);
- $2 \times 10^8$  мононуклеарних клітин / кг ваги тіла пацієнта (кістковий мозок);
- $3 \times 10^7$  мононуклеарних клітин/ кг ваги тіла пацієнта (пуповинна кров).

Сьогодні в якості режимів кондиціонування при ГПХ експерти METROPOL рекомендують немієлотоксичні режими (флударабін ± антилімфоцитарний глобулін або алемтузумаб), а при лікуванні РТПХ слід уникати застосування метотрексату.

Справедливість рекомендацій експертів METREPOL ілюструє інцидент з джерелом  $\gamma$ -випромінювання (кобальт60), який відбувся в 2008 році в Китаї (Taiyuan, Shanxi Province) [17]. Впливу летальних доз іонізуючого  $\gamma$ -випромінювання всього тіла (14,5 Гр) зазнав 32-річний чоловік. В зв'язку з незворотним ураженням кісткового мозку (H4), було прийнято рішення про проведення постраждалому аlogenної ТГСК. Серед членів його родини не виявилось гістоідентичного донора. Тому хворому, після кондиціонування флударабіном (введення 100 мг на 7 день після опромінення), провели ТГСК периферичної крові від гаплоідентичного брата (8 день після опромінення). ТГСК була поєднана з тривалою інфузією мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), які були отримали з кісткового мозку десяти HLA-невідповідних донорів. Для профілактики РТПХ застосовували циклоспорин А (1,5 мг/кг, внутрішньовенно), мофетилумикофенолят (30 мг/кг) і CD25 моноклональне антитіло (20 мг). Стабільне приживлення трансплантату сприяло швидкому відновленню кровотворення, а також загоєнню радіоактивної виразки шкіри протягом 18–36 днів. Але у пацієнта 40 день після трансплантації виникла непрохідність кишечника. Під час екстреної хірургічної операції було виконано резекцію обширних некротизованих ділянок тонкого та товстого кишечника. На 2 день після операції спостерігалось відновлення функцій кишечника. Однак, у постраждалого виникла інфекція легень. Не дивлячись на застосування антибіотиків та інших методів підтримуючої терапії, у пацієнта на 12 день після операції розвився сепсис, абсцес, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання та шок. Хворий помер на 62 день після опромінення (14 день після операції) від по-

ліорганної недостатності. Під час розтину було виявлено дегенерацію, некроз і втрату слизової оболонки по всьому шлунково-кишковому тракту, а також набряк легень з місцевим інтерстиціальним фіброзомі множинними вогнищами грибового інфаркту в серці і нирках[17].

Обнадійливим результатом цього випадку є те, що у пацієнта, який отримав дозу опромінення більше 10 Гр, було досягнуто швидку реконституцію кровотворення, включаючи відновлення кількості лейкоцитів і тромбоцитів, а також стабільне та повне приживлення трансплантату від гаплоідентичного донора без РТПХ. Очевидно, що МСК при їх одночасному застосуванні з ТГСК, здатні відновлювати радіаційні пошкодження тканин, прискорювати відновлення гемопоезу та запобігати РТПХ, що свідчить про їх потенційну користь при лікуванні ГПХ.

**Висновки.** Сьогодні процедура аутологічної та аллогенної ТГСК найбільш часто застосовується для лікування злоякісних новоутворень, при яких мієлоаблятивні режими кондиціонування застосовуються для зупинки росту пухлини. Застосування ТГСК для лікування гемопоетичного синдрому при ГПХ має ряд обмежень та застережень.

1. У жертв радіаційних аварій сингенна або аутологічна трансплантація заздалегідь заготовлених ГСК є пріоритетним але малоїмовірним методом лікування.
2. Аналіз даних літератури, які наведені вище, щодо ефективності аlogenної ТГСК у постраждалих після тяжких радіаційних аварій не містить однозначних доказів того, що трансплантація суттєво покращує виживаність. Оцінка ефективності терапевтичних втручань з застосуванням аlogenної ТГСК у осіб з ГПХ, які зазнали випадкового впливу високих доз радіаційного випромінювання, ускладнена через невелику кількість клінічних спостережень. Не дивлячись на це, постраждалих з гемопоетичним синдромом (H4) слід оцінювати на предмет можливої аlogenної ТГСК, так як аутологічна регенерація кровотворення у них малоїмовірна. Без лікування незворотні пошкодження гемопоетичної системи (H4), безумовно, призведуть до смерті пацієнта.
3. Аlogenна ТГСК при ГПХ має ряд обмежень, які слід враховувати при її плануванні (відсутність HLA-ідентичних донорів, необхідність додаткової імуносупресії, ризик розвитку фатальної РТПХ та інші).
4. Алогенні ГСК можуть бути отримані від HLA-ідентичного сиблінга (брата, сестри) або іншого найбільш підходящого сімейного донора. За відсутності підходящого донора серед членів родини, повинен бути здій-



снений пошук HLA-сумісного неродинного донора через національні та міжнародні реєстри донорів ГСК. Слід враховувати, що пошук неродинних гістоідентичних донорів може зайняти від декількох тижнів до декількох місяців.

5. Вірогідність того, що постраждалий може померти протягом перших декількох тижнів після гострого радіаційного опромінення, тобтодо проведення йомуалогенної ТГСК, дуже висока та зростає, якщо порушення кровотворної системи, комбіновані з ушкодженнями інших органів і систем. Більшість пацієнтів цієї категорії не виживають більше 2-3 тижнів. В зв'язку з браком часу на пошук неродинних донорів, деякі постраждалі можутьотримати потенційну користь від використання частково HLA-сумісних або гаплоідентичних родинних донорів.Завдяки удосконаленню засобів подоланняHLA-бар'єру слід розглядати потенційнуможливість спасіння хворихз ГПХ за рахунок використання гаплоідентичних родинних донорів.
6. Таким чином, при ГПХ найбільшу потенційну користь алогенна ТГСК може принести хворим з незворотними порушеннями гемопоетичної системи, які не мають серйозних пошкоджень шкіри та/або порушень інших органів і систем, звичайних травм, а також сильного внутрішнього забруднення радіоізотопами. Інші інвазивні та неінвазивні терапевтичні втручання повинні бути адаптовані до стану здоров'я пацієнта і, зокрема, ступеню пошкодження радіаційним опроміненням різних органів і систем. Отриманий в результаті аварій досвід, свідчить про те, що ТГСК грає обмежену роль в лікуванні жертв радіаційних аварій і принесе користь лише невеликій кількості опромінених осіб. За відсутності належної фізичноїдозиметрії та гематологічних показників застосування алогенної ТГСК є невиправданим.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Gratwohl A., Pasquini M.C., Aljurf M. et al.* One million haematopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study // *Lancet Haematol.* – 2015. – Vol.2. – №3. – P.91-100.
2. *Niederwieser D., Baldomero H., Szer J. et al.* Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey // *See comment in PubMed Commons below Bone Marrow Transplant.* – 2016. – Vol.51. – № 6. – P.778-785.
3. *Nenot J-C.* Radiation accidents over the last 60 years // *J. Radiol. Prot.* – Vol. 29. – 2009. – P.301–320.
4. *Johnston Wm. R.* Vinca reactor accident, 1958. Database of Radiological Incidents and Related Events. Available from: <http://www.johnstonsarchive.net/nuclear/radevents/1958YUG1.html>.
5. *Baranov A., Gale R.P., Guskova A. et al.* Bone marrow transplantation after the Chernobyl nuclear accident // *N Engl J Med.* – 1989. – Vol. 321. – P. 205-212.
6. *Guskova A.K., Barabanova A.V., Baranov A.Y. et al.* Acute radiation effects in victims of the Chernobyl accident // Appendix to Annex G “EARLY EFFECTS IN MAN OF HIGH RADIATION DOSES”, UNSCEAR REPORT, 1988. – 21 p.
7. *Maekawa K.* Overview of medical care for highly exposed victims in the Tokaimura accident / Edited by Ricks R.C., Berger M.E., O'Hara F.M. The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness: The Clinical Care of Victims // New York: Parthenon, 2002. – P.313-318.
8. *Fliedner T.M., Graessle D., Reimers K. et al.* Stem cell transplantation in radiation accidents / *Medical Aspects of Radiation Emergency: The Criticality Accident in Tokaimura* // National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan, 2000. – P.228-235.
9. *Гуськова А.К., Краснюк В.И., Галстян И.А., Надежина Н.М.* 30 лет аварии на Чернобыльской АЭС: опыт ликвидации медицинских последствий // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* – 2016. – Т. 61. – № 3. – С.30-35.
10. *Dainiak N., Ricks R.C.* The evolving role of haematopoietic cell transplantation in radiation injury: potentials and limitations // *BJR Suppl.* – 2005. – Vol. 27. – P.169-174.
11. *Diagnosis and treatment of radiation injuries / Safety reports series no. 2* / jointly sponsored by the International Atomic Energy Agency and the World Health Organization. —Vienna, Austria: The International Atomic Energy Agency, 1998. - 49 p.
12. *Medical Management of Radiation Accidents: Manual on the Acute Radiation Syndrome / Edited by Fliedner T.M., Friesecke I., Beyrer K.* // British Institute of Radiology, London. – 2001.– 66p.
13. *Medical Management of Radiation Accidents: Manual on the Acute Radiation Syndrome. Compendium / Edited by Fliedner T.M., Friesecke I., Beyrer K.* // British Institute of Radiology, London. – 2001.- 21p.

14. *Fliedner T.M., Powles R., Sirohi B. et al.* Radiologic and nuclear events: the METREPOL severity of effect grading system // *Blood*. - 2008. - Vol. 111. - P. 5757-5758.
15. *Waselenko J.K., MacVittie T.J., Blakely W.F. et al.* Medical Management of the Acute Radiation Syndrome: Recommendations of the Strategic National Stockpile Radiation Working Group // *Ann Intern Med*. - 2004. - Vol. 140. - №12. - P.1037-1051.
16. *López M., Martín M.* Medical management of the acute radiation syndrome // *Reports of practical oncology and radiotherapy*. - 2011. - Vol. 16. - P.138-146.
17. *Guo M., Dong Z., Qiao J. et al.* Severe acute radiation syndrome: treatment of a lethally <sup>60</sup>Co-source irradiated accident victim in China with HLA-mismatched peripheral blood stem cell transplantation and mesenchymal stem cells // *Journal of Radiation Research*. - 2014. - Vol. 55. - P.205-209.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СЛОВУРОВИХ КЛІТИН В ЛІКУВАННІ ГОСТРОЇ ПРОМЕНЕВОЇ ХВОРОБИ

*Хоменко В.І.*

Київський центр трансплантації кісткового мозку, Київ

Цей огляд фокусує увагу на клінічних аспектах застосування трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) в лікуванні гострої променевої хвороби (ГПХ). Алогенна ТГСК здається логічним методом лікування для жертв випадкового опромінення всього тіла, коли доза досить висока (7-10 Гр), щоб зробити спонтанне відновлення кровотворення неможливим. Виконання сингенної або аутологічної ТГСК (для постраждалих, що отримали дози в діапазоні 4-10 Гр) є малоімовірним. При радіаційній аварії, швидше за все, матиме місце алогенна ТГСК. Однак, алогенна ТГСК має багато обмежень. Вони включають в себе ідентифікацію гістосумісних донорів, вікові обмеження, необхідність додаткової імуносупресії, ризик виникнення реакції трансплантату проти хазяїна (РТПХ) та інші. Алогенну ТГСК не слід проводити у жертв радіаційних аварій, які мають потенціал для ендogenous відновлення гемопоезу. Дуже важливо уникнути РТПХ, щоб не порушити ендogenous відновлення. ТГСК при ГПХ не є екстреною медичною процедурою.

Якщо важка аплазія зберігається при застосуванні цитокінів протягом більше 14-21 днів, можливе проведення алогенної ТГСК. З огляду на ці дані, алогенну ТГСК, ймовірно, слід розглядати тільки для жертв, які отримують дози в діапазоні 7-10 Гр, розподілені рівномірно, без серйозних ушкоджень шкіри, а також при відсутності серйозного внутрішнього забруднення і звичайних травм. Терапевтичні

заходи повинні бути адаптовані до стану здоров'я пацієнта і, зокрема, ступеню пошкодження радіаційним опроміненням різних органів і систем. Таким чином, досвід, отриманий в результаті аварій, переконливо свідчить про те, що ТГСК грає обмежену роль в лікуванні жертв радіаційних аварій і принесе користь лише невеликій кількості опромінених осіб. За відсутності належної фізичної дозиметрії та гематологічних показників застосування алогенної ТГСК є невиправданим.

**Ключові слова:** трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, гостра променева хвороба.

## РЕЗЮМЕ

### РОЛЬ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ЛУЧЕВОЙ БОЛЕЗНИ

*Хоменко В. И.*

Киевский центр трансплантации костного мозга, Киев

Этот обзор посвящен клиническим аспектам использования трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в лечении острой лучевой болезни (ОЛБ). Аллогенная ТГСК представляется логичным методом лечения для жертв случайного облучения всего тела, когда доза достаточно высока (7-10 Гр), чтобы сделать самопроизвольное восстановление кроветворения невозможным. Выполнение сингенной или аутологичной ТГСК (для жертв, получивших дозы в диапазоне 4-10 Гр) маловероятно. При радиационной аварии, скорее всего, будет иметь место аллогенная ТГСК. Однако аллогенная ТГСК имеет много ограничений. Они включают в себя идентификацию гистосовместимых доноров, возрастные ограничения, необходимость в дополнительной иммуносупрессии, риск реакции трансплантата против хозяина (РТПХ) и другие. Аллогенная ТГСК не должна проводиться у жертв радиационной аварии, которые имеют потенциал для эндогенного восстановления кроветворения. Крайне важно избегать РТПХ, чтобы не поставить под угрозу эндогенное восстановление. ТГСК при ОЛБ не является неотложной медицинской процедурой.

Если тяжелая аплазия сохраняется под действием цитокинов в течение более 14-21 дней, может быть проведена аллогенная ТГСК. Учитывая эту информацию, аллогенную ТГСК следует, вероятно, рассматривать только для жертв, получивших дозы в диапазоне 7-10 Гр, которые равномерно распределены, без серьезных повреждений кожи, а также при отсутствии серьезных внутренних загрязнений и обычных травм. Терапевтические мероприятия должны быть адаптированы к состоянию здоровья пациента и, в частности, к степени повреждения радиационным облучением различных органов и систем. Таким образом, опыт, полученный в результате аварий, убедительно свидетельствует о том, что ТГСК играет ограниченную роль в лечении жертв радиационных аварий и принесет пользу лишь небольшому количеству людей, подвергшихся облучению. При отсутствии надежных физических

дозиметрических и гематологических показателей использование аллогенной ТГСК неоправданно.

**Ключевые слова:** трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острая лучевая болезнь.

## **SUMMARY**

### **ROLE OF HEMOPOETIC TRANSPLANTATION STEM CELLS IN THE TREATMENT OF THE SHARP**

*Khomenko V. I.*

Kyiv City Bone Marrow Transplantation Center, Kyiv

This review focuses on the clinical aspects of the use of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in the treatment of acute radiation syndrome (ARS). Allogeneic HSCT seems to be a logical treatment modality for victims of accidental whole body irradiation when the dose is sufficiently high (7–10 Gy) to make spontaneous hematopoiesis recovery impossible. Execution of syngeneic or autologous HSCT (for victims receiving doses in the range of 4–10 Gy) is unlikely. In a radiation accident, most likely allogeneic HSCT will take place. However, allogeneic HSCT has many limitations. These include identification of histocompatible donors, age constraints, the need for additional immunosup-

pression, the risk of graft versus host disease (GVDH) and other. Allogeneic HSCT should not be performed on radiation accident victims who have the potential for endogenous hematopoietic recovery. It is crucial to avoid GVDH in order not to compromise an endogenous recovery. HSCT in ARS is not an emergency medical procedure. If severe aplasia persists under cy to kine sf or more than 14–21 days, all ogenic HSCT maybe performed. Given this information, all ogenic HSCT should, probably be considered only for victims receiving doses in the range of 7–10 Gy, uniformly distributed, without serious skin injuries, and in the absence of severe internal contamination and conventional injuries. Therapeutic measures should be adapted to the state of health of the patient and in particular to the extent of damage to different organs and organ system-sby radiation exposure. Thus, the experience, gained from the accidents strongly suggests that HSCT, has a limited role for the treatment of victims of radiation accidents and would benefit only as mall number of exposed individuals. In the absence of reliable physical dosimetry and haematological parameters, the use of allogeneic HSCT is unjustified.

**Keywords:** hematopoietic stem cell transplantation, acute radiation syndrome.