

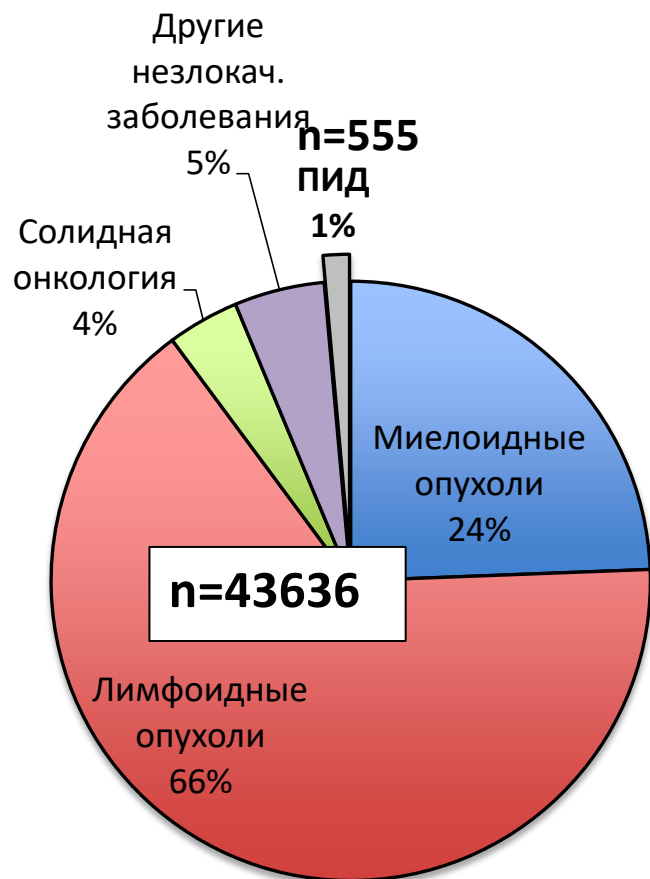


Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при первичных иммунодефицитах.

Балашов Д.Н.

10 сентября 2018

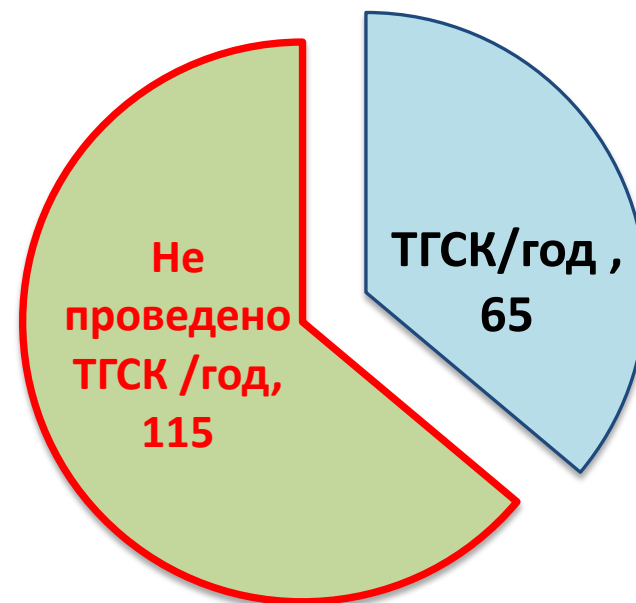
The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report

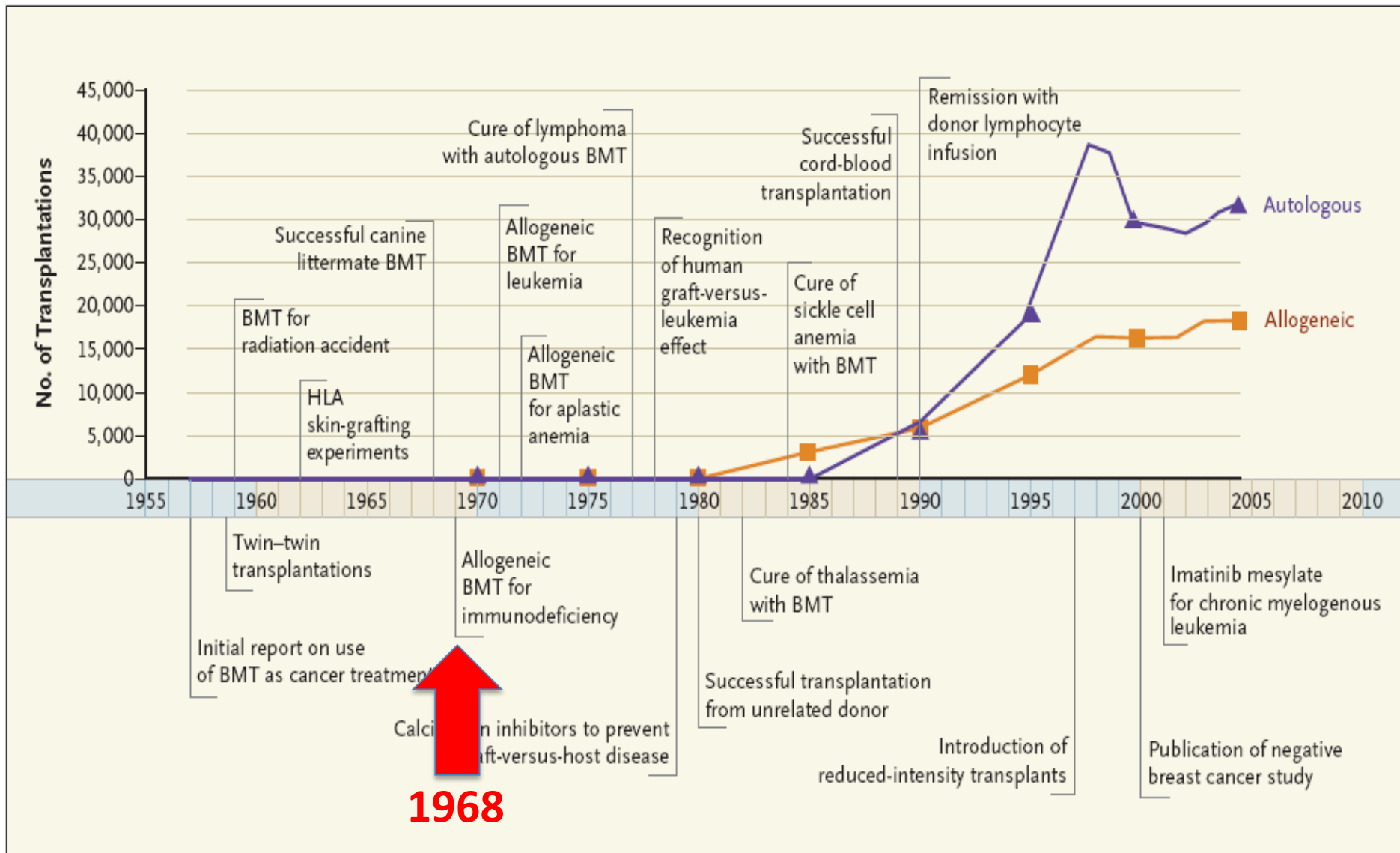


Passweg JR, et al., BMT 2018, doi:
10.1038/s41409-018-0153-1

Потребность в ТГСК при ПИДС в РФ

ТГСК активность при ПИДС в РФ





Timeline Showing Numbers of Bone Marrow Transplantations and Advances in the Field, 1957–2006.

BMT denotes bone marrow transplantation, and HLA human leukocyte antigen. Data are from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research.

Robert Alan Good

(May 21, 1922 – June 13, 2003)

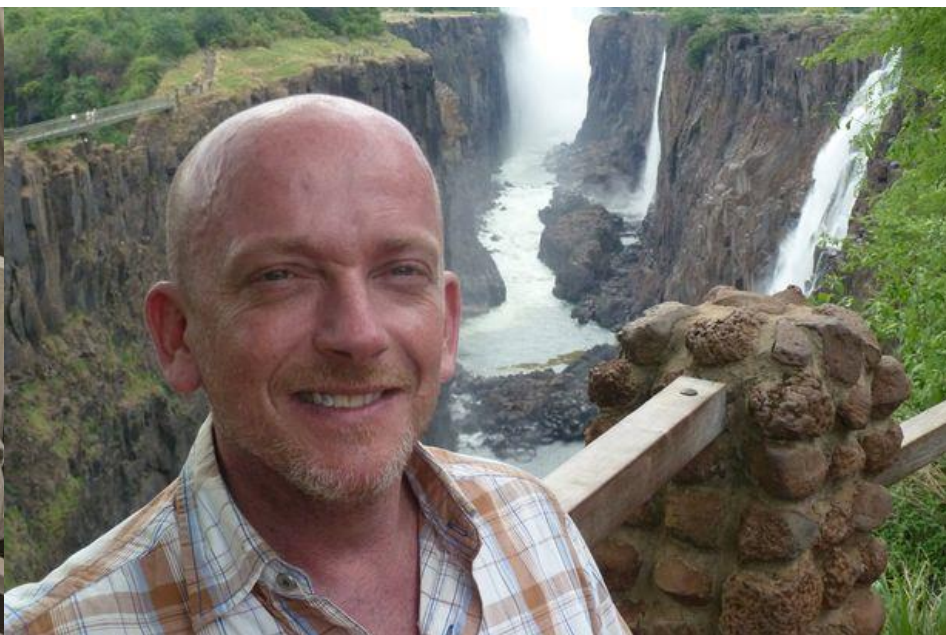




Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

The Best Cancer Care. Anywhere.

1973 год – первая ТГСК от неродственного донора –
пациент с ХГБ (Simon Bostic)



Показания к ТГСК

Первичные иммунодефициты

Classical SCID syndromes	
Nonclassical "leaky" SCID/CID syndromes	BLS
	OS
	CHH
	PNP deficiency
	ZAP70 deficiency
Other well-defined non-SCID/CID syndromes	WAS
	HIGM
Congenital defects of phagocyte numbers/function	CGD
	LADs
	MSMD
	Schwachman-Diamond syndrome
	SCN
Diseases of immune dysregulation	HLH
	Griscelli syndrome
	X-linked LPD
	CHS
	ALPS syndrome
	IPEX syndrome

Table with columns: PATIENT ID, Date of Birth, SCTIDE Patient Number, and a list of clinical conditions under 'Table 1: CONGENITAL IMMUNODEFICIENCIES'. Includes categories like 'Severe Combined Immunodeficiency (SCID)', 'Adenosine Deaminase (ADA) Deficiency', and 'X-linked Agammaglobulinemia (XLA)'.

Table with columns: PATIENT ID, Date of Birth, SCTIDE Patient Number, and a list of clinical conditions under 'Table 2: OTHER WELL-DEFINED'. Includes categories like 'Oral Cleft Deficiency', 'Strabismic Deficiency', and 'Caudal Deficiency'.

Table with columns: PATIENT ID, Date of Birth, SCTIDE Patient Number, and a list of clinical conditions under 'Table 3: OTHER WELL-DEFINED'. Includes categories like 'Hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH)', 'Mucopolysaccharidosis (MPS)', and 'Lysosomal Storage Disorders'.

Table with columns: PATIENT ID, Date of Birth, SCTIDE Patient Number, and a list of clinical conditions under 'Table 4: CONGENITAL DEFECTS OF PHAGOCYTES'. Includes categories like 'Chronic Granulomatous Disease (CGD)', 'Leukocyte Adhesion Deficiency (LAD)', and 'Myeloperoxidase Deficiency'.

Table with columns: PATIENT ID, Date of Birth, SCTIDE Patient Number, and a list of clinical conditions under 'Table 5: CONGENITAL DEFECTS OF PHAGOCYTES'. Includes categories like 'Mannose 6-Phosphate Deficiency (M6PD)', 'Feline Invariant Chain Deficiency (FIC)', and 'Mannose 6-Phosphate Deficiency Type 2 (M6PD2)'.

Table with columns: PATIENT ID, Date of Birth, SCTIDE Patient Number, and a list of clinical conditions under 'Table 6: CONGENITAL DEFECTS OF PHAGOCYTES'. Includes categories like 'Phagocyte Adhesion Deficiency (PAD)', 'Chediak-Higashi Syndrome', and 'Glycylglycyl-L-lysine Synthetase Deficiency'.

Table with columns: PATIENT ID, Date of Birth, SCTIDE Patient Number, and a list of clinical conditions under 'Table 7: AUTOSOMAL RECESSIVE'. Includes categories like 'Mucopolysaccharidosis (MPS)', 'Lysosomal Storage Disorders', and 'Mucopolysaccharidosis Type 1 (MPS1)'.

Table with columns: PATIENT ID, Date of Birth, SCTIDE Patient Number, and a list of clinical conditions under 'Table 8: AUTOSOMAL RECESSIVE'. Includes categories like 'Mucopolysaccharidosis (MPS)', 'Lysosomal Storage Disorders', and 'Mucopolysaccharidosis Type 1 (MPS1)'.

Table with columns: PATIENT ID, Date of Birth, SCTIDE Patient Number, and a list of clinical conditions under 'Table 9: AUTOSOMAL RECESSIVE'. Includes categories like 'Mucopolysaccharidosis (MPS)', 'Lysosomal Storage Disorders', and 'Mucopolysaccharidosis Type 1 (MPS1)'.

Table with columns: PATIENT ID, Date of Birth, SCTIDE Patient Number, and a list of clinical conditions under 'Table 10: AUTOSOMAL RECESSIVE'. Includes categories like 'Mucopolysaccharidosis (MPS)', 'Lysosomal Storage Disorders', and 'Mucopolysaccharidosis Type 1 (MPS1)'.

Table with columns: PATIENT ID, Date of Birth, SCTIDE Patient Number, and a list of clinical conditions under 'Table 11: CONGENITAL IMMUNODEFICIENCIES'. Includes categories like 'Severe Combined Immunodeficiency (SCID)', 'Adenosine Deaminase (ADA) Deficiency', and 'X-linked Agammaglobulinemia (XLA)'.

Table with columns: PATIENT ID, Date of Birth, SCTIDE Patient Number, and a list of clinical conditions under 'Table 12: CONGENITAL IMMUNODEFICIENCIES'. Includes categories like 'Severe Combined Immunodeficiency (SCID)', 'Adenosine Deaminase (ADA) Deficiency', and 'X-linked Agammaglobulinemia (XLA)'.

Table with columns: PATIENT ID, Date of Birth, SCTIDE Patient Number, and a list of clinical conditions under 'Table 13: AUTOSOMAL RECESSIVE'. Includes categories like 'Mucopolysaccharidosis (MPS)', 'Lysosomal Storage Disorders', and 'Mucopolysaccharidosis Type 1 (MPS1)'.

Table with columns: PATIENT ID, Date of Birth, SCTIDE Patient Number, and a list of clinical conditions under 'Table 14: AUTOSOMAL RECESSIVE'. Includes categories like 'Mucopolysaccharidosis (MPS)', 'Lysosomal Storage Disorders', and 'Mucopolysaccharidosis Type 1 (MPS1)'.

Table with columns: PATIENT ID, Date of Birth, SCTIDE Patient Number, and a list of clinical conditions under 'Table 15: AUTOSOMAL RECESSIVE'. Includes categories like 'Mucopolysaccharidosis (MPS)', 'Lysosomal Storage Disorders', and 'Mucopolysaccharidosis Type 1 (MPS1)'.

Оптимальные сроки для ТГСК

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН)

Характеризуется тяжелым течением -
100% гибель без ТГСК до 1г



ТГСК – единственный доступный метод
терапии ТКИН

Факторы, влияющие результаты ТГСК при ТКИН

- соматический статус
- сопутствующие заболевания

- Протрактивная диарея
- Оппортунистические инфекции



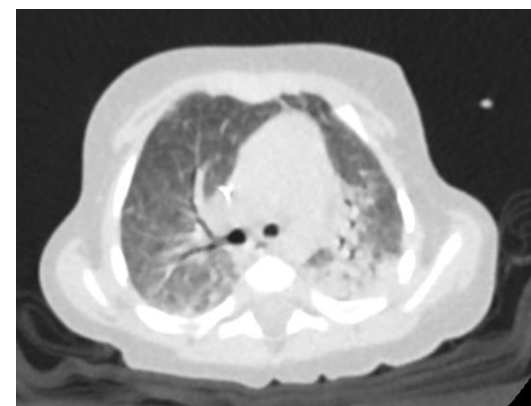
Инфекционные осложнения :

Респираторный тракт, ЖКТ, мягкие ткани, сепсис

ЖКТ: CMV, enterovirus, adenovirus, giardia, criptosporidium, candida

Респираторный тракт: **Pneumocystis carinii**, **CMV**, Aspergillus, Bacteria, candida

Мягкие ткани и кожа: bacteria, mycobacteria, candida



attenuated live *Mycobacterium bovis*



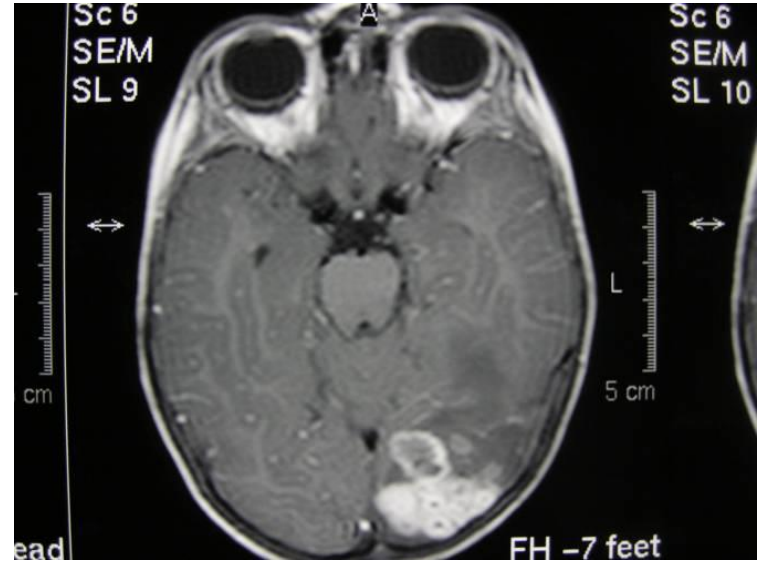
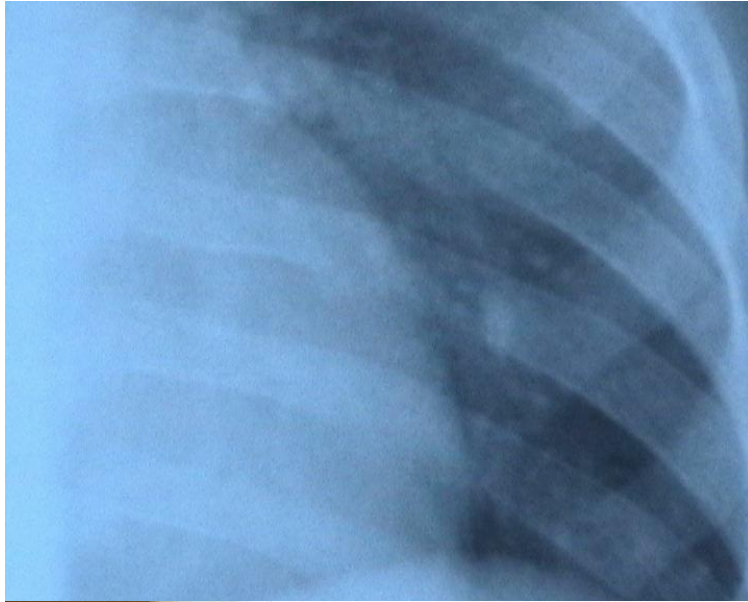
ТКИН: БЦЖит



БЦЖит



БЦЖИТ



Оптимальные сроки для ТГСК

ТКИН

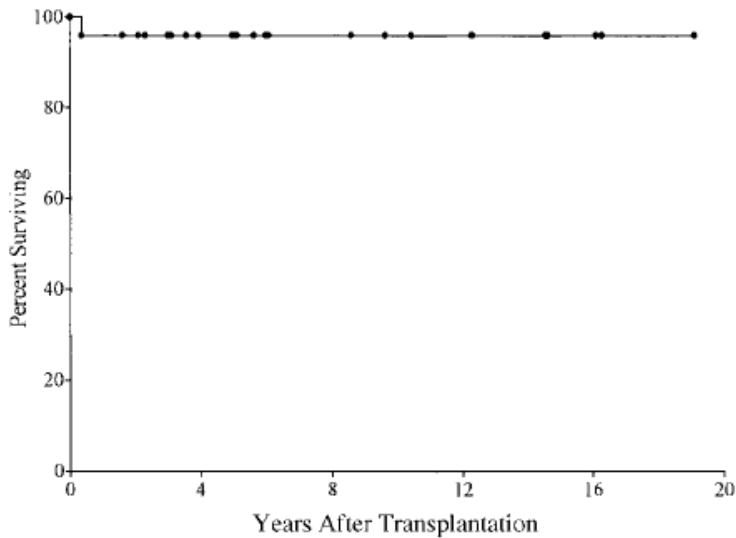
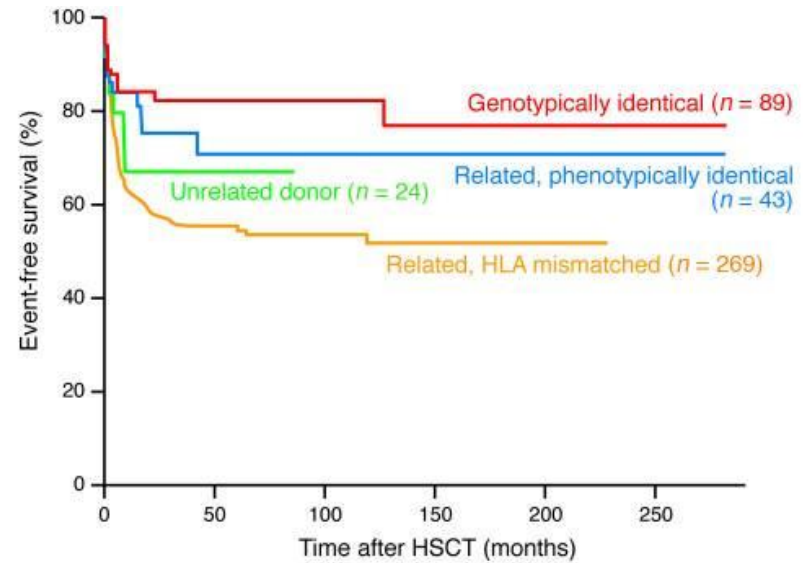


Figure 1. Kaplan-Meier survival curve for 21 patients with SCID who received stem cell transplants in the first 28 days of life. One patient died at 4 months of age from CMV encephalitis.

Blood 2002; 99: pp. 872-878



Antoine C., et al. Lancet. 2003;361:553-560

Синдром Вискотта-Олдрича

WAS score

Особенности WAS в зависимости от фенотипа мутации

Score	XLN	iXLT	XLT		classic WAS		
	0	<1	1	2	3	4	5
Thrombocytopenia	-	-/+	+	+	+	+	+
Small platelets	-	+	+	+	+	+	+
Eczema	-	-	-	(+)	+	++	-/(+)/+/+++
Immunodeficiency	-/(+)	-	-/(+)	(+)	+	+	(+)/+
Infections	-/(+)	-	-	(+)	+	+ /+++	-/(+)/+/+++
Autoimmunity and/or malignancy	-	-	-	-	-	-	+
Congenital neutropenia	+	-	-	-	-	-	-
Myelodysplasia	-/+	-	-	-	-	-	-

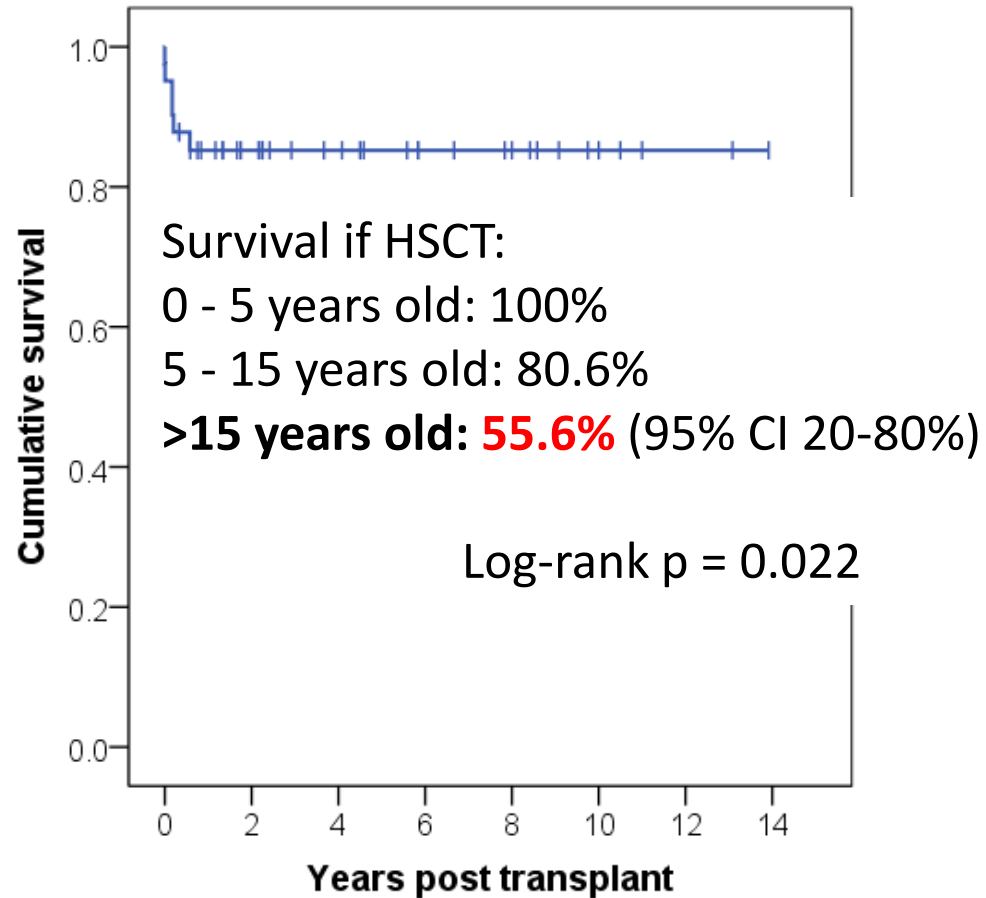
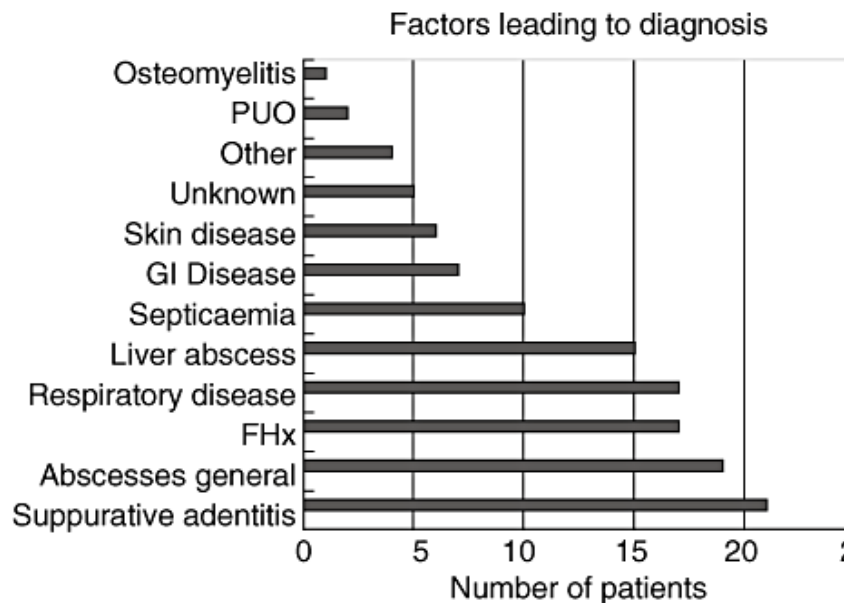
XLN- X-сцепленная нейтропения

iXLT- интермиттирующая X-сцепленная тромбоцитопения

XLT- X-сцепленная тромбоцитопения

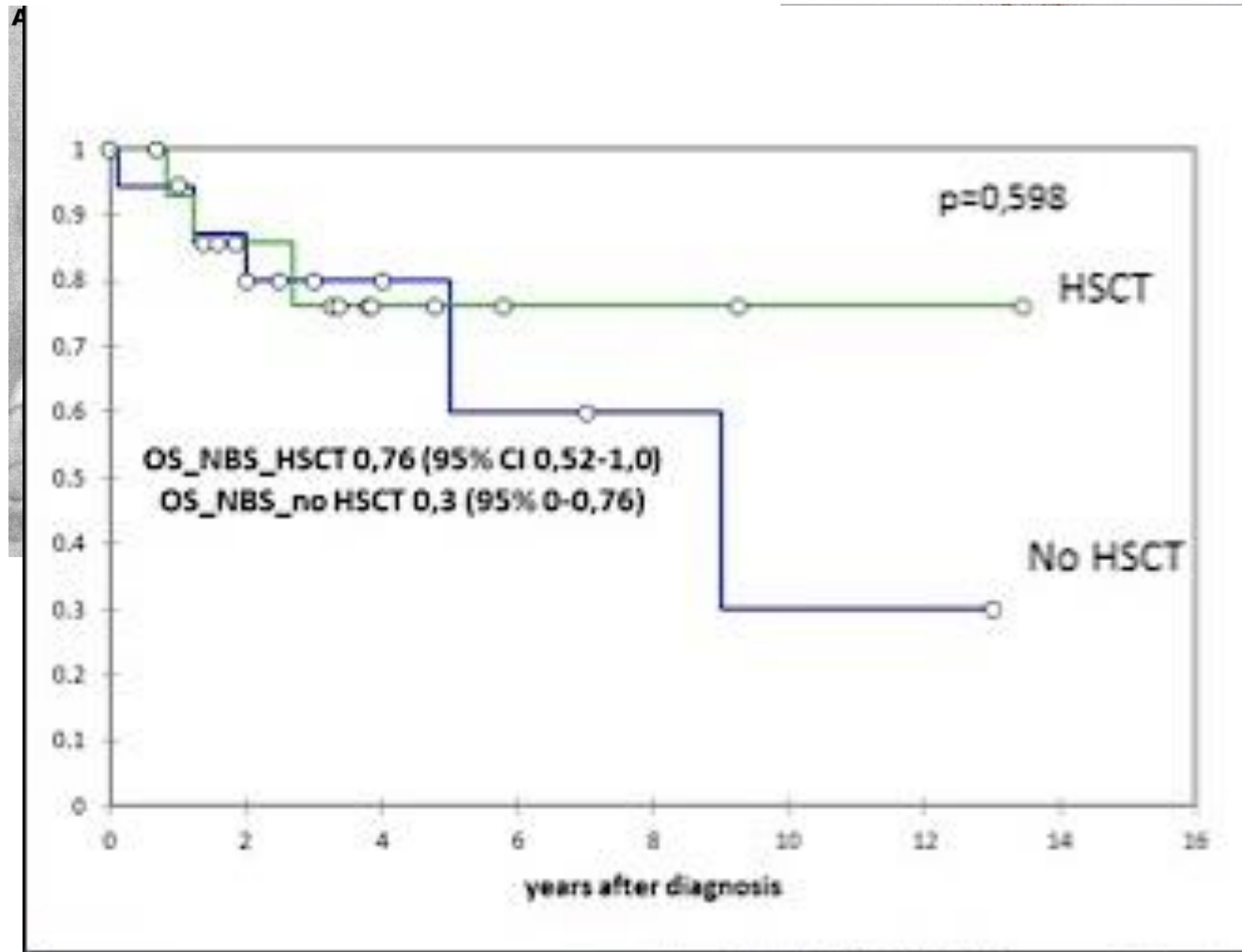
	ТГСК
WAS score ≥ 3	+
WAS score < 3	- (+?)

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ)





Синдром Ниймеген



Deripapa E, et al. *Front Immunol.* 2017 Jul 24;8:807

ПИДс: новые возможности ТГСК

ТГСК от альтернативных доноров

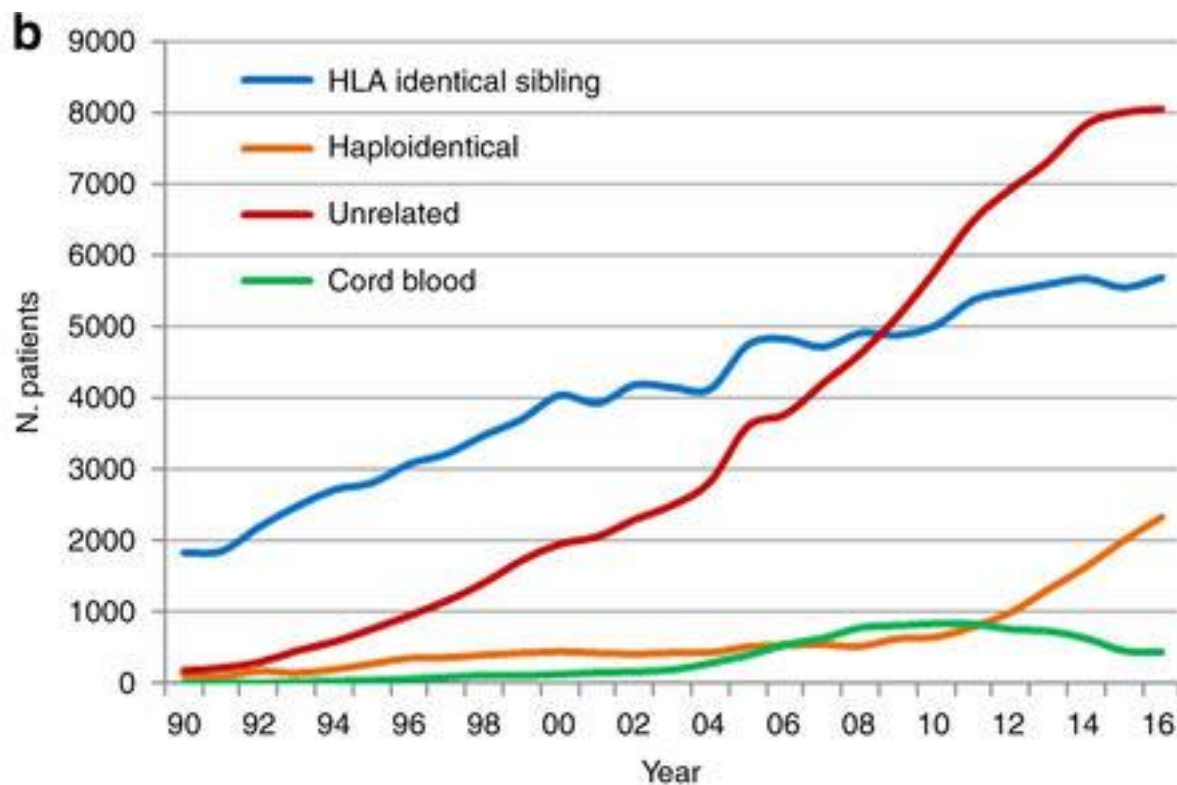
- Технологии, увеличивающие частоту обращений к альтернативной ТГСК
 - Низкие риски РТПХ
 - Хорошие темпы иммунорекогнституции



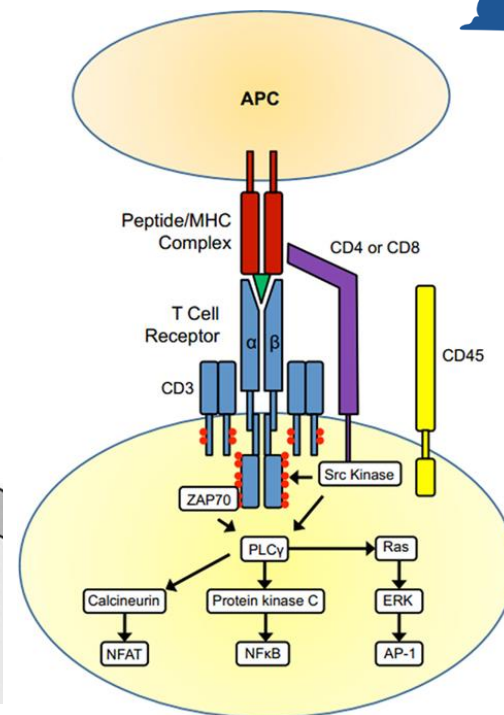
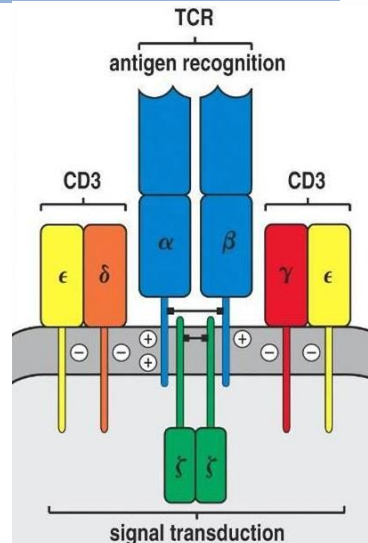
Регистры неродственных доноров + банки ПК
30 млн доноров

Особенности ТГСК в современную эпоху

The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report



TCR $\alpha\beta$ /CD19 деплеция haplo/MUD



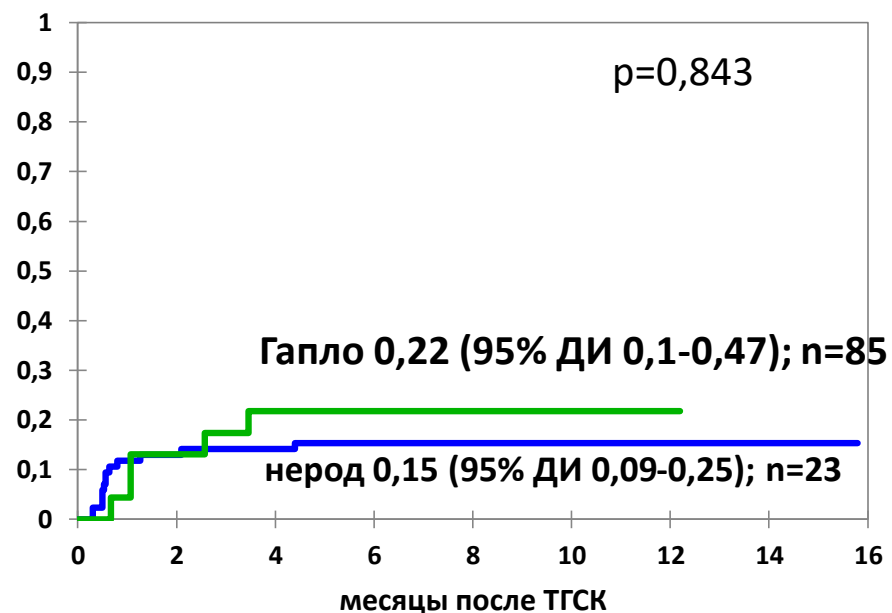
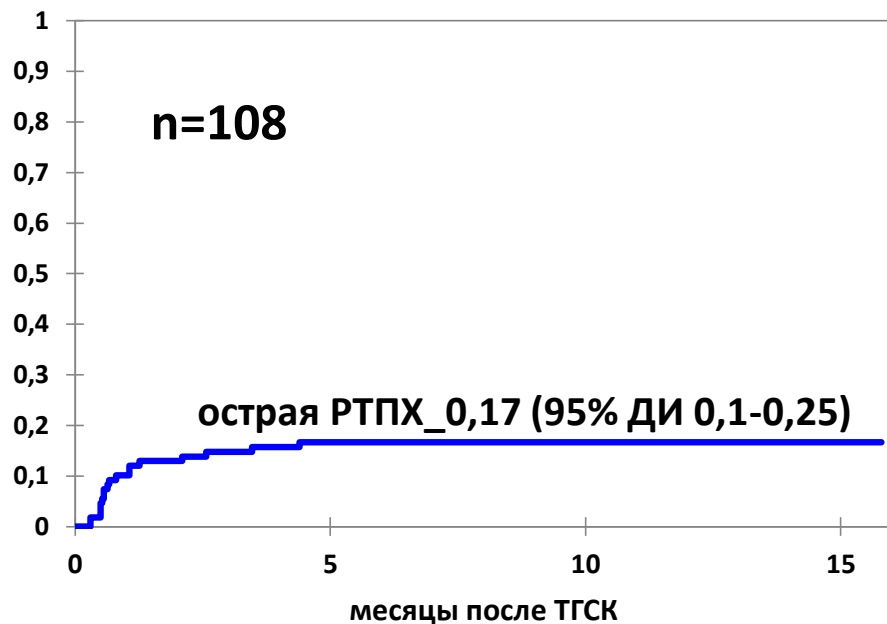
- Основные вопросы, решаемые с помощью данной технологии

- Редукция риска РТПХ,
- Хороший шанс на иммунную реконституцию



Острая РТПХ 2012-2018

- 16 случаев РТПХ 2 стадии (или 1 стадии с применением системных ГКС)
- **Только 2 случая РТПХ 3 стадии**, оба ассоциированы с вирусным поражением: HHV6 кожа и ADV кишечник
- Медиана реактивации – 0,65 месяцев (0,3-4,4 мес)





TCR $\alpha\beta$ /CD19 деплеция

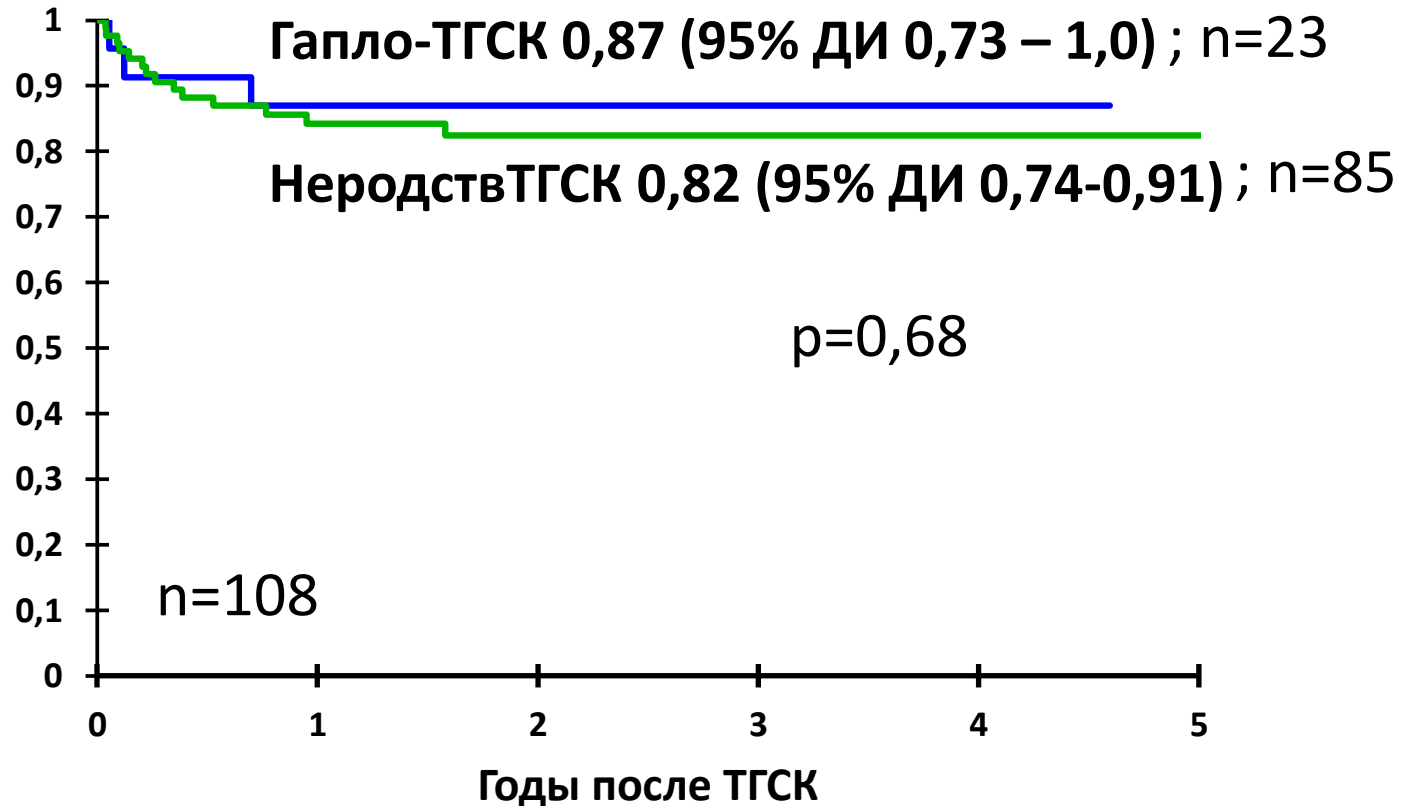
Деактуализация проблемы РТПХ

Возможность для редукция или отмена ИСТ
после ТГСК

- Темпы иммунореконституции?
- Инфекционные проблемы?
- «Простор» для клеточной терапии



Гапло-ТГСК vs Неродств-ТГСК (все ПИДс после ТГСК n=108)



ТГСК сегодня. Таким образом...

- Стирание различий в результатах при ТГСК от HLA-совместимого и гаплоидентичного донора
- Очевидные преимущества гаплоидентичного донора:
 - ✓ Вероятность наличия донора – 99%
 - ✓ Безотлагательная доступность для ТГСК
 - ✓ Доступность для любых вариантов клеточной терапии:
 - DLI
 - Boost
 - MSC
 - Viral-specific cells
 - т.д.

Аллогенная ТГСК НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева 2012-2017



Дисфункции трансплантата

Смешанный химеризм – наличие как донорского, так и собственного гемопоэза

1. Вероятность отторжения трансплантата,
2. Другие проблемы, ассоциированные с патологией собственного гемо/иммунопоэза

✓ **DLI**

✓ **Повторная ТГСК**

- Альтернативный донор (?)
- Кондиционирование
- Сохранение контроля заболевания до повторной ТГСК

Синдром Вискотта-Олдрича (WAS)

From www.bloodjournal.org by guest on February 1, 2016. For personal use only.

TRANSPLANTATION

Long-term outcome and lineage-specific chimerism in 194 patients with Wiskott-Aldrich syndrome treated by hematopoietic cell transplantation in the period 1980-2009: an international collaborative study

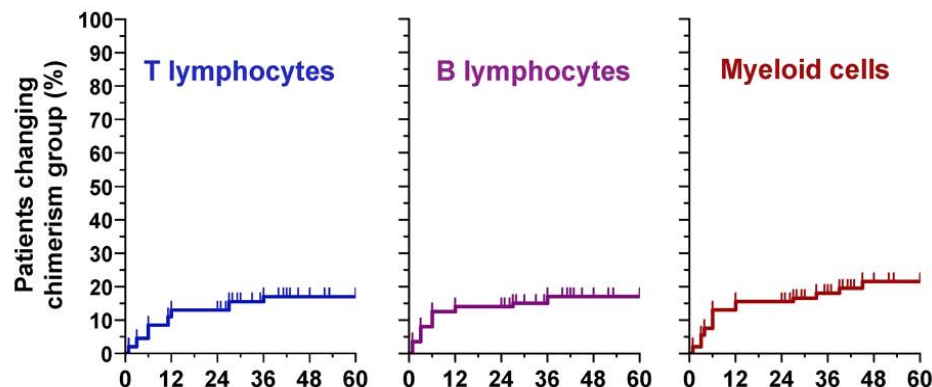
Daniele Moratto,¹ Silvia Giliiani,¹ Carmem Bonfim,² Evelina Mazzolari,³ Alain Fischer,^{4,5} Hans D. Och Adrian J. Thrasher,⁶ Morton J. Cowan,⁹ Michael H. Albert,¹⁰ Trudy Small,¹¹ Sung-Yun Pai,¹² Elie Hadj Sophie Hambleton,⁷ Mary Slatter,⁷ Marina Cavazzana-Calvo,^{4,5} Nizar Mahlaoui,⁵ Capucine Picard,^{4,5} Lauri Burroughs,¹⁶ Adriana Koliski,² Jose Zanis Neto,² Fulvio Porta,³ Waseem Qasim,⁸ Paul Veys,¹⁷ I Manfred Höning,¹⁸ Ansgar Schulz,¹⁸ *Wilhelm Friedrich,¹⁸ and *Luigi D. Notarangelo¹⁹

¹A. Nocivelli Institute for Molecular Medicine, Pediatric Clinic, University of Brescia, and Laboratory of Genetic Disorders of Child Italy; ²Bone Marrow Transplantation Unit, Federal University of Parana, Curitiba, Brazil; ³Department of Haematology/Oncology, ⁴Necker Medical School and Paris Descartes University, Paris, France; ⁵Pediatric Hematology-Immunology Unit, Necker Hospital Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France; ⁶Center for Immunity and Immunotherapies, Seattle Children's Research Institute, Uni WA; ⁷Children's Bone Marrow Transplant Unit, Great North Children's Hospital, Newcastle, United Kingdom; ⁸Centre for Immune Health, London, United Kingdom; ⁹Division of Blood and Marrow Transplantation, UCSF Children's Hospital, San Francisco, CA; ¹⁰Haematology/Oncology, Dr von Haunersches Kinderspital, Munich, Germany; ¹¹Department of Pediatrics, Memorial Sloan-Ketter NY; ¹²Department of Pediatric Hematology-Oncology, Children's Hospital, Boston, MA; ¹³Division of Immunology, Department of F Université de Montréal, Montreal, QC; ¹⁴Institute of Molecular Genetics-CNR-National Research Council of Italy, Pavia, Italy; ¹⁵St Immunodeficiencies, AP-HP, Necker Hospital, Paris, France; ¹⁶Fred Hutchinson Cancer Research Center and University of Wash ¹⁷Department of Bone Marrow Transplantation, Great Ormond Street Children's Hospital National Health Service Trust, London, L of Pediatrics, University of Ulm, Ulm, Germany; and ¹⁸Division of Immunology and the Manton Center for Orphan Disease Resear Harvard Medical School, Boston, MA

n=194

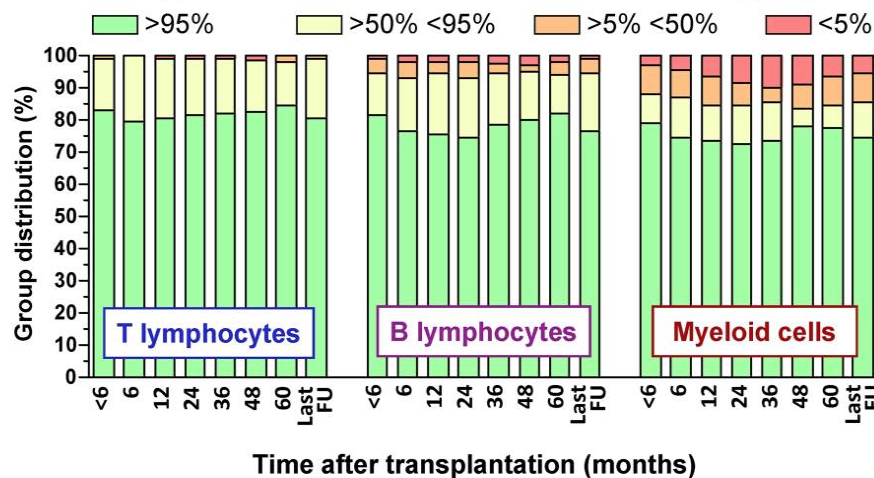
A

Variation of donor chimerism group

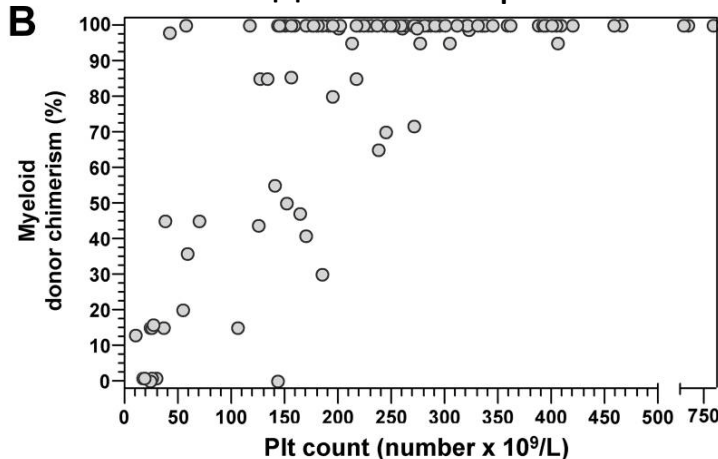


B

Longitudinal distribution of donor chimerism groups



Миелоидный химеризм и PLT



Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation

Hulya Ozsahin,¹ Marina Cavazzana-Calvo,² Luigi D. Notarangelo,³ Ansgar Schulz,⁴ Adrian J. Thrasher,⁵ Evelina Mazzolari,³ Mary A. Slatter,⁶ Françoise Le Deist,² Stéphane Blanche,² Paul Veys,⁷ Anders Fasth,⁸ Robbert Bredius,⁹ Petr Sedlacek,¹⁰ Nico Wulffraat,¹¹ Juan Ortega,¹² Carsten Heilmann,¹³ Anne O'Meara,¹⁴ Jacek Wachowiak,¹⁵ Krzysztof Kalwak,¹⁶ Susanne Matthes-Martin,¹⁷ Tayfun Gungor,¹⁸ Aydan Ikinogullari,¹⁹ Paul Landais,² Andrew J. Cant,⁶ Wilhelm Friedrich,⁴ and Alain Fischer²

¹Department of Pediatrics, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland; ²Assistance Publique-Hôpitaux de Paris Unité d'Immunologie et d'Hématologie pédiatriques and Department of Biotherapy, Department of Biostatistics, Hôpital Necker-Enfants Malades, Université René Descartes, Paris, France; ³Department of Pediatrics, University of Brescia, Brescia, Italy; ⁴Department of Pediatrics, University of Ulm, Ulm, Germany; ⁵Institute of Child Health, University College London, London, United Kingdom; ⁶Newcastle General Hospital, Newcastle upon Tyne, United Kingdom; ⁷Great Ormond Street Hospital for Children,

Table 6. Autoimmune manifestations after HSCT

Donor group, no. patients	Autoimmunity disease score before HSCT	Chimerism	Autoimmune manifestations after HSCT
MSD			
1	5, AIHA, thrombocytopenia	Full	Thrombocytopenia*
2	3	Full	Thrombocytopenia*
3	3	Full	Autoimmune hypothyroidism
4	3	Split	Thrombocytopenia, autoimmune hypothyroidism*
5	4	Full	Addison disease
URD			
1	5, AIHA	Mixed	Inflammatory bowel disease (6 mo after HSCT until 5 y)
2	3	Mixed	Thrombocytopenia*
3	3	Split	Autoimmune hypothyroidism
4	3	Full	Thrombocytopenia*
5	3	Mixed	Neutropenia, thrombocytopenia*
6	5, vasculitis	Mixed	Vasculitis
7	5, aortic vasculitis	Full	Pericarditis, AIHA
8	4	Mixed	Autoimmune hypothyroidism
9	4	Mixed	Thrombocytopenia*
MMRD			
1	5, AIHA, thrombocytopenia	Mixed	AIHA
2	5, AIHA, thrombocytopenia	Mixed	Thrombocytopenia*
3	5, AIHA, thrombocytopenia	Mixed	AIHA, thrombocytopenia*
4	4	Mixed	Vasculitis
5	4	Mixed	Thrombocytopenia*

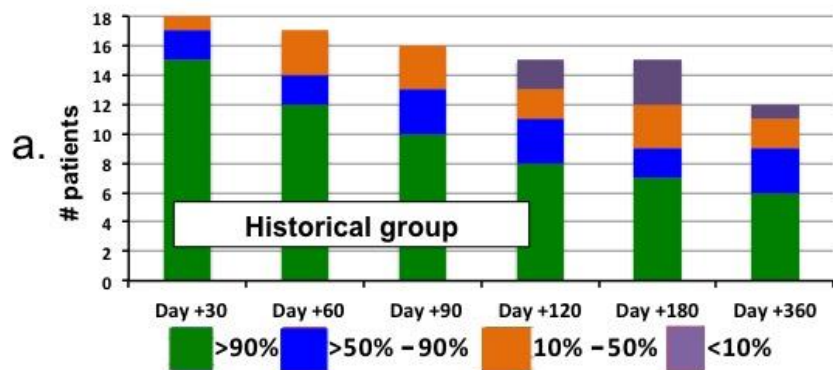
Дисфункции трансплантата

Химеризм. WAS

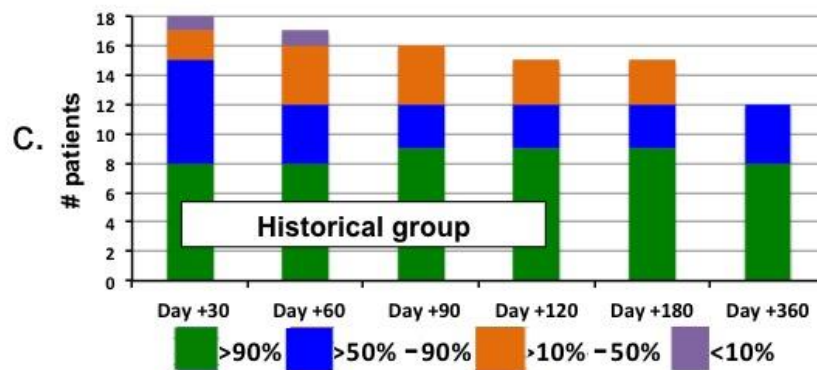
(2012-2016)



Whole blood chimerism



CD3+ lineage chimerism



	d +30		d +60		d +90		d +120		D +180		d +360	
	Mixed/ null	full	Mixed/ null	full	Mixed/ null	full	Mixed/ null	full	Mixed/ null	full	Mixed/ null	full
Histo- rical	3	15	5	12	6	10	7	8	8	7	6	6

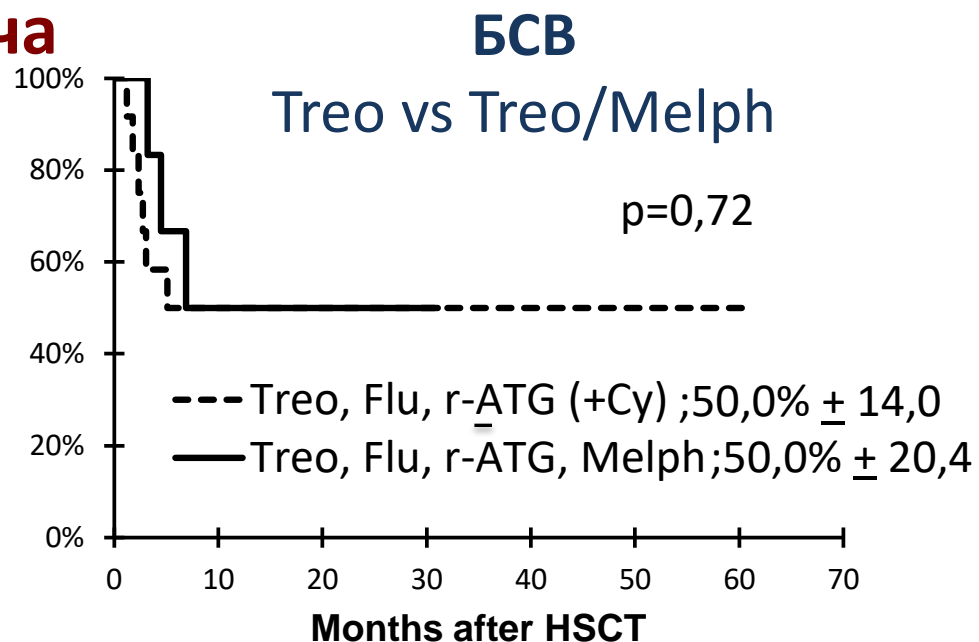
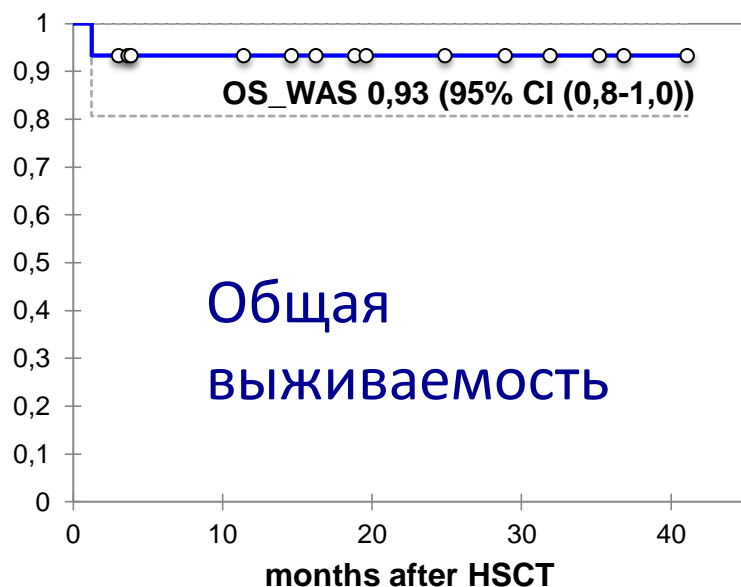
	d +30		d +60		d +90		d +120		D +180		d +360	
	Mixed/ null	full	Mixed/ null	full	Mixed/ null	full	Mixed/ null	full	Mixed/ null	full	Mixed/ null	full
Histo- rical	10	8	8	9	7	9	6	9	6	9	4	8



2012 – май 2016

Синдром Вискотта-Олдрича

n=18



Events	Treo, Flu, rATG (±Cy) (n=12)	Treo, Flu, rATG, Melph (n=6)
Rejection	n=3	n=2
Death	n=1	n=1
Low PLT	n=2	-

Причины смешанного химеризма

- **Нечувствительность ГСК к миелоаблации**

*Dvorak CC, Horn BN, Puck JM, et al. A trial of plerixafor adjunctive therapy in allogeneic hematopoietic cell transplantation with minimal conditioning for severe combined immunodeficiency. *Pediatr Transplant* , 2014; 18: 602– 608*

- **Антиапоптотический эффект стромы**

*Uy G, Rettig M, Motabi I, et al. A phase 1/2 study of chemosensitization with the CXCR4 antagonist plerixafor in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2012; 119: 3917– 3924*

Один из вариантов решения проблемы

Эскалация миелоаблативного компонента кондиционирования

Однако, увеличение негематологической токсичности



Увеличение летальности,
ассоциированной с
трансплантацией



Снижение качества
жизни

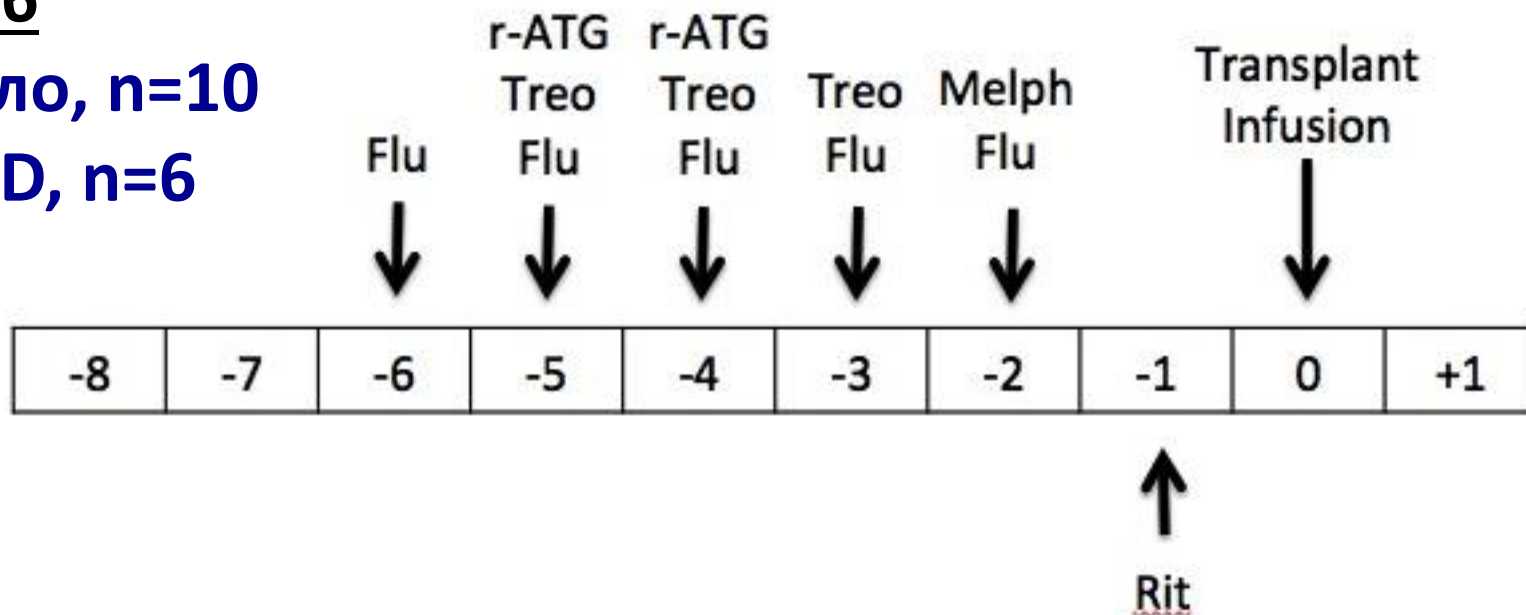
май 2016 – октябрь 2017. СВО.



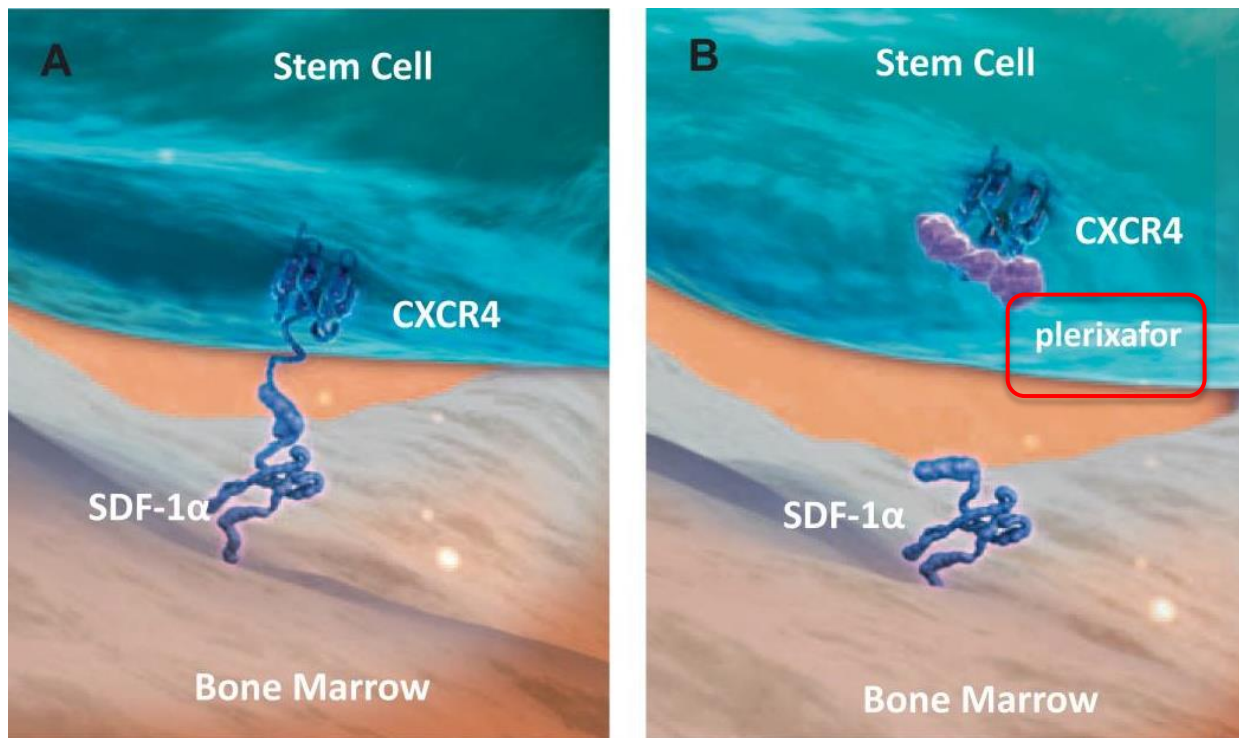
n=16

Гапло, n=10

MUD, n=6

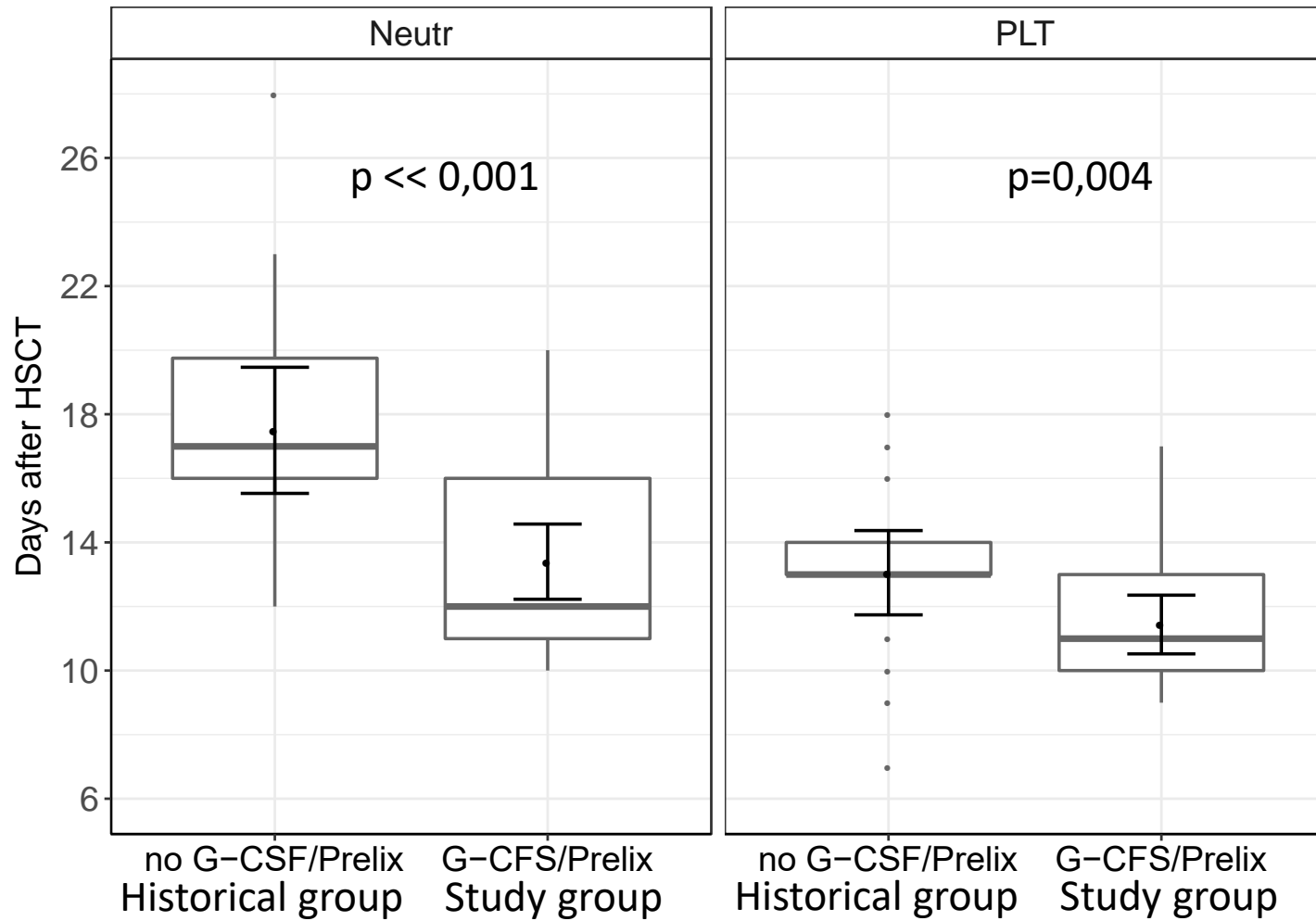


Преодоление обратного хоуминга ГСК после мобилизации





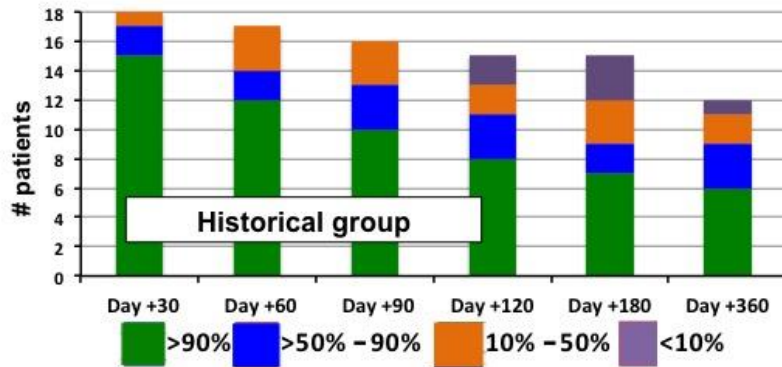
Приживление трансплантата. WAS



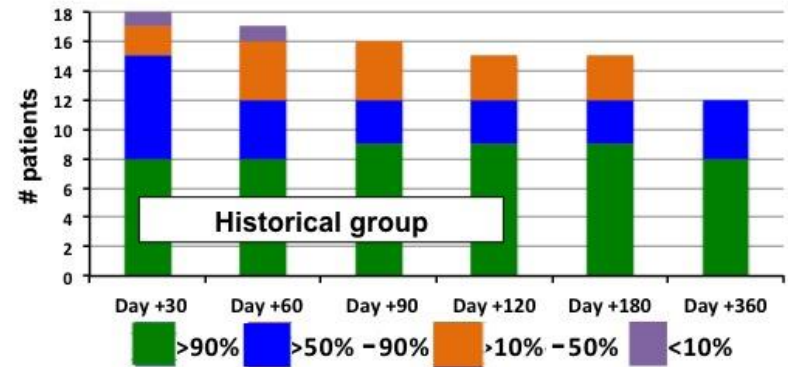
Результаты: химеризм



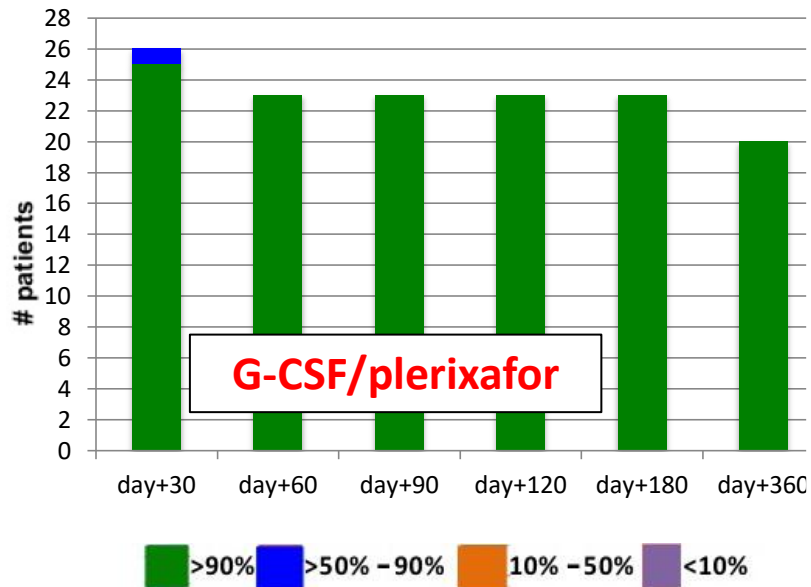
Whole blood chimerism



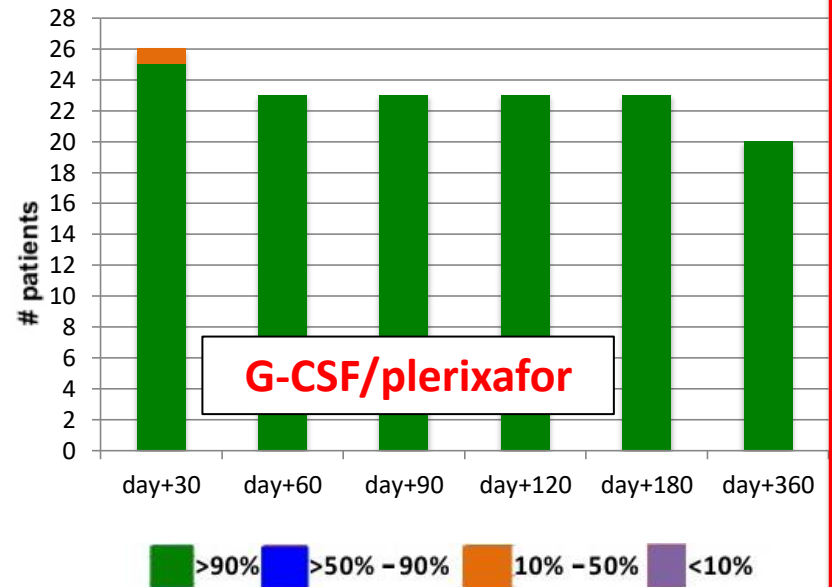
CD3+ lineage chimerism



Whole blood chimerism



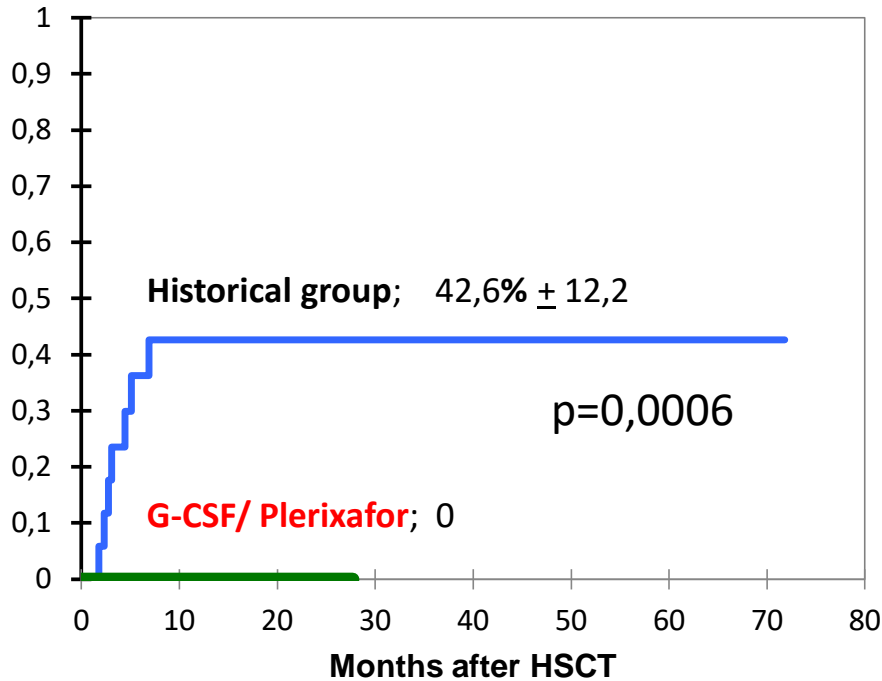
CD3+ chimerism



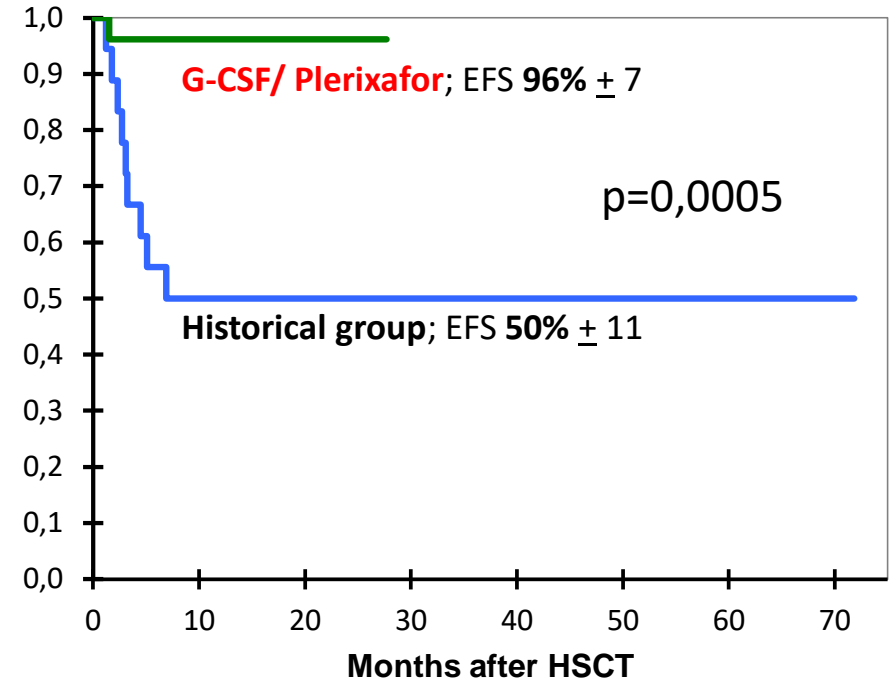


Результаты

Дисфункции трансплантата



Бессобытийная выживаемость



Events	Historical group (n=18)	G-CSF/plerix (n=26)
Rejection	n=5	-
Death	n=2	n=1
Low PLT	n=2	-

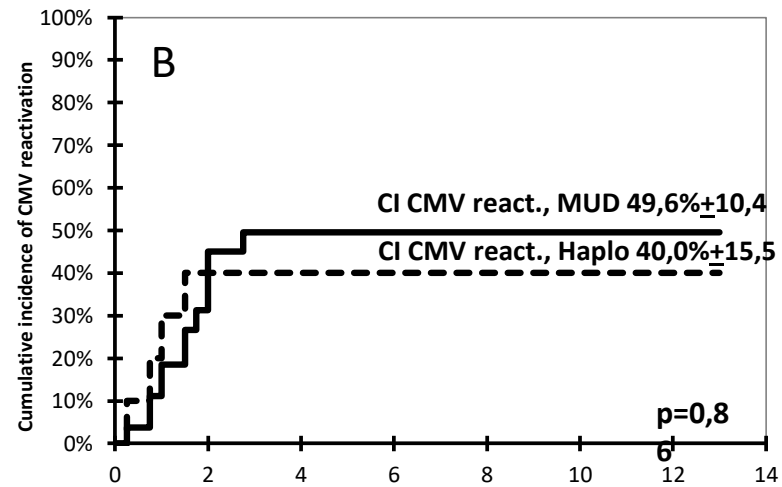
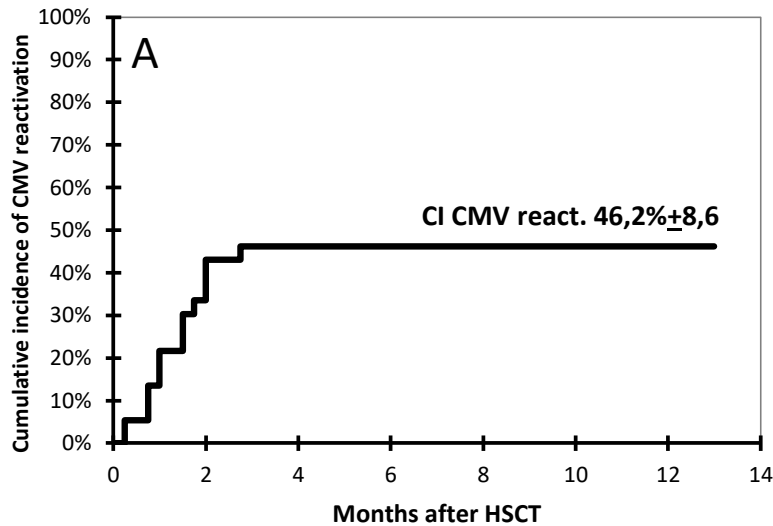
Г-КСФ/плериксафор в кондиционировании

Селективная блокада CXCR4 при высоком риске тяжелых дисфункций трансплантата ГСК.

- Одно из вероятных решений проблемы эскалации потенциала кондиционирования, необходимого для успешного приживления трансплантата, без увеличения рисков токсических осложнений.
- В планах – экстраполяция технологии с оценкой результатов в когортах пациентов с высокими рисками вторичной дисфункции трансплантата

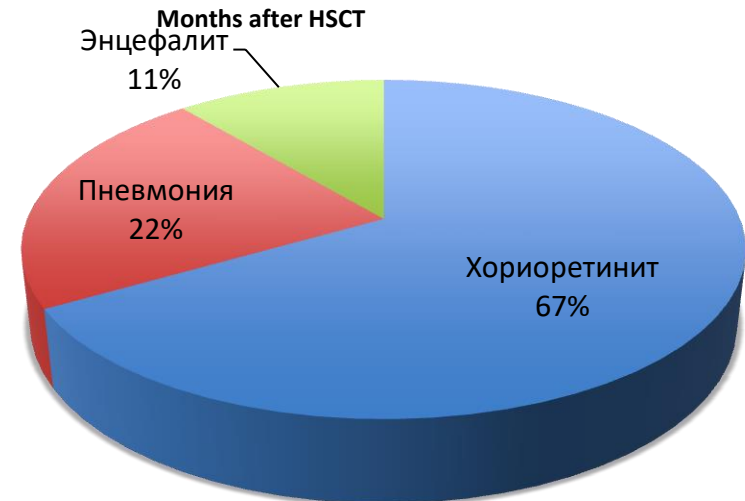


Вирусные инфекции – наиболее актуальная группа инфекционных проблем



Висцеральные ЦМВ-инфекции 14%:

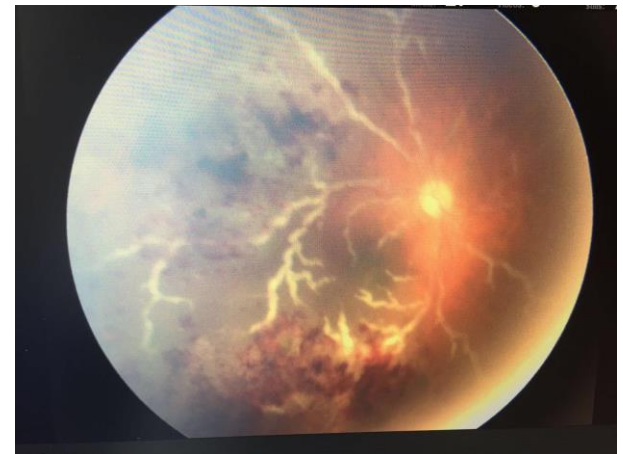
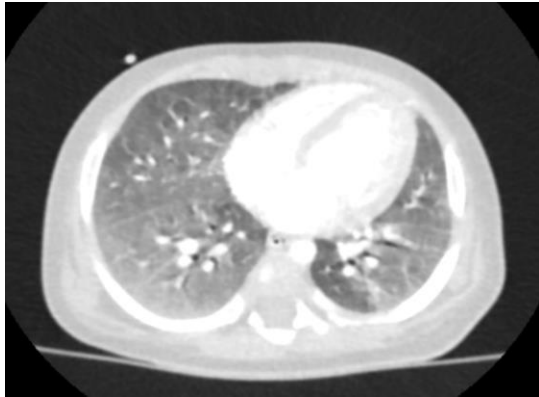
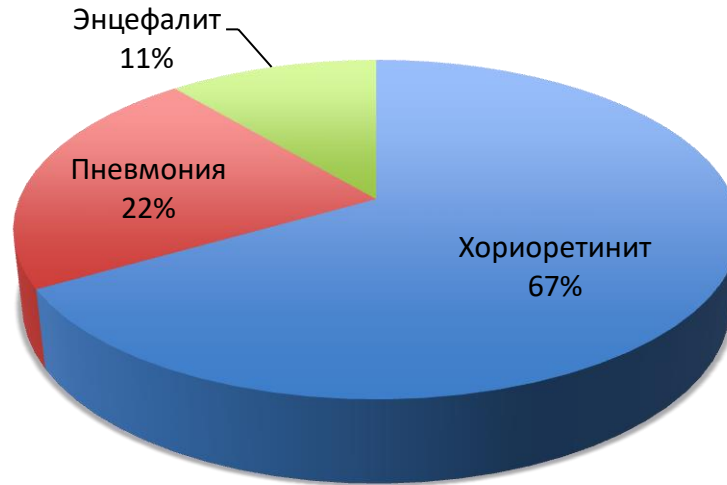
- Хориоретинит
- Пневмония
- Энцефалит



Висцеральные ЦМВ-инфекции 14%:

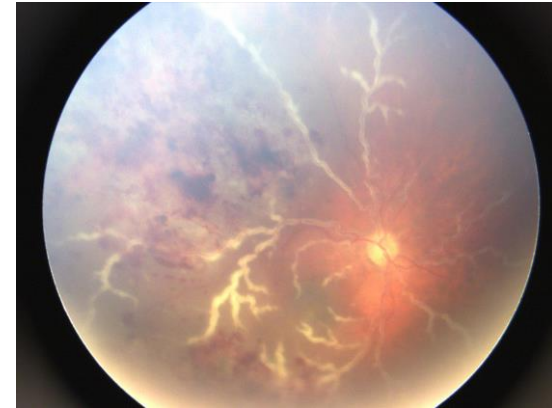
- Хориоретинит
- Пневмония
- Энцефалит

87,5% – комбинированные ПИД!





Терапия ЦМВ хориоретинита



- Динамический мониторинг всех пациентов после ТГСК
- Верификация групп риска
- Проведение лечебно-диагностического алгоритма при выявлении хориоретинита
 - **Флюорисцентная ангиография**
 - **Интравитриальные введения вирусостатиков**
 - **Контроль вирусной нагрузки во внутриглазной жидкости**

Проблемы стандартных методов системного контроля вирусных инфекций

ЦМВ, ADV, HHV-6

- Развитие резистентности, нередко при длительных или повторных курсах
- Токсичность вирусостатиков
- Задержка формирования специфического противовирусного барьера

Респираторная группа, Noro, Roto, р-В19 и т.д

- Отсутствие специфических вирусостатиков

Клеточная терапия

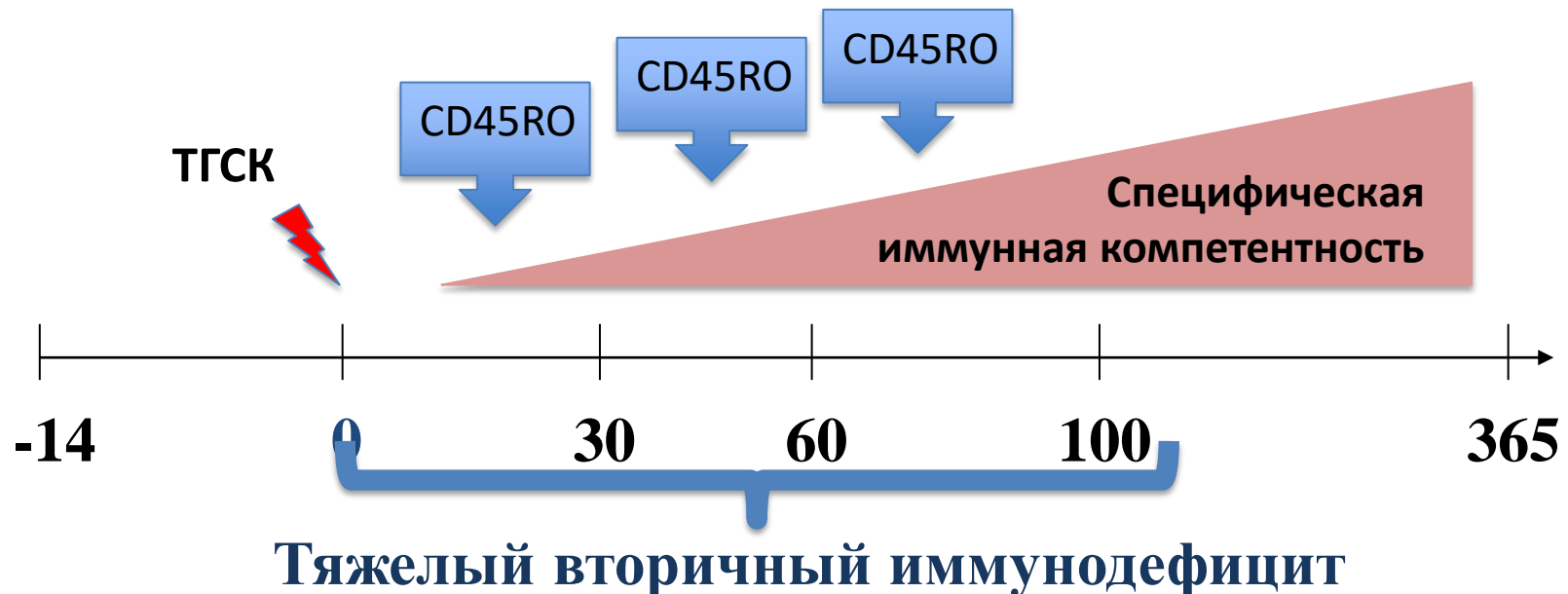
- 1) Вирус-специфические Т-лимфоциты
- 2) Т-лимфоциты памяти (с фенотипом CD3+CD45RA-)

CD45RA+ деплетированный клеточный препарат от донора ГСК

1) Лечение вирусных инфекций после ТГСК

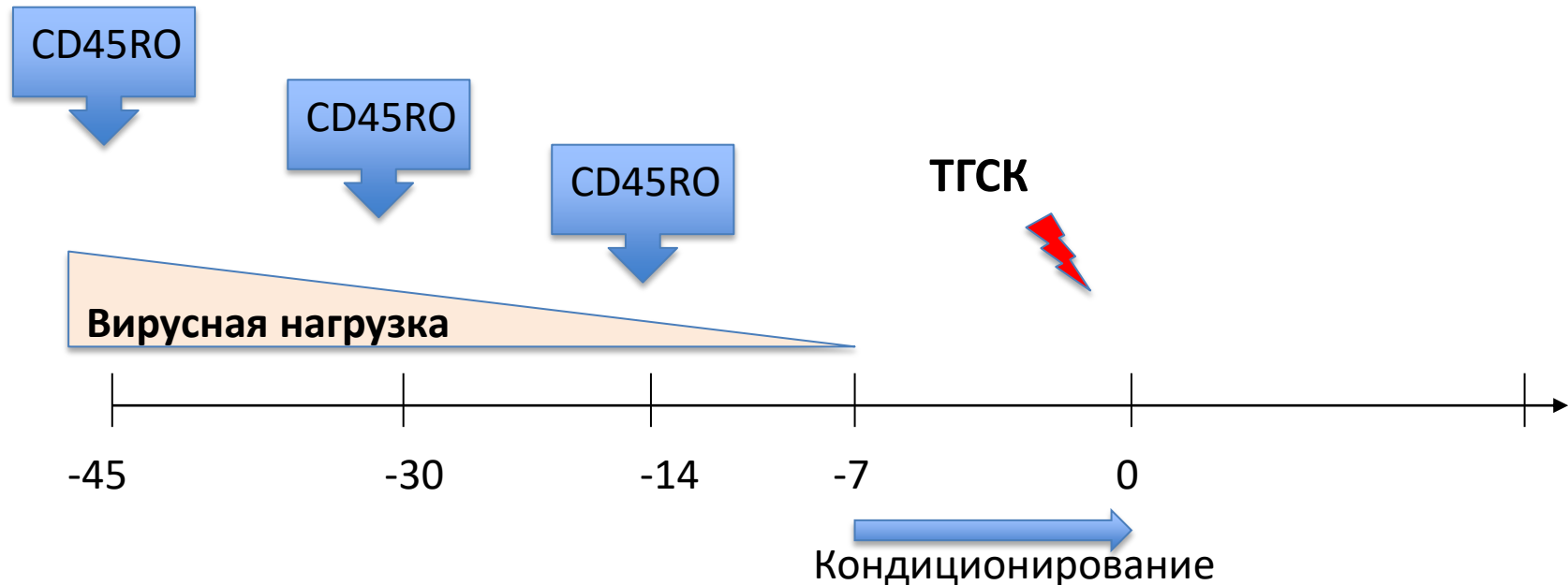
2) Профилактика вирусных инфекций

- Создание специфического направленного иммунного потенциала
- Экспансия клеток памяти *in vivo* при контакте с антигеном и создание клеточного специфического барьера для контроля вирусных инфекций уже на ранних сроках.



CD45RA+ деплетированный клеточный препарат от донора ГСК

3) Подготовка к ТГСК



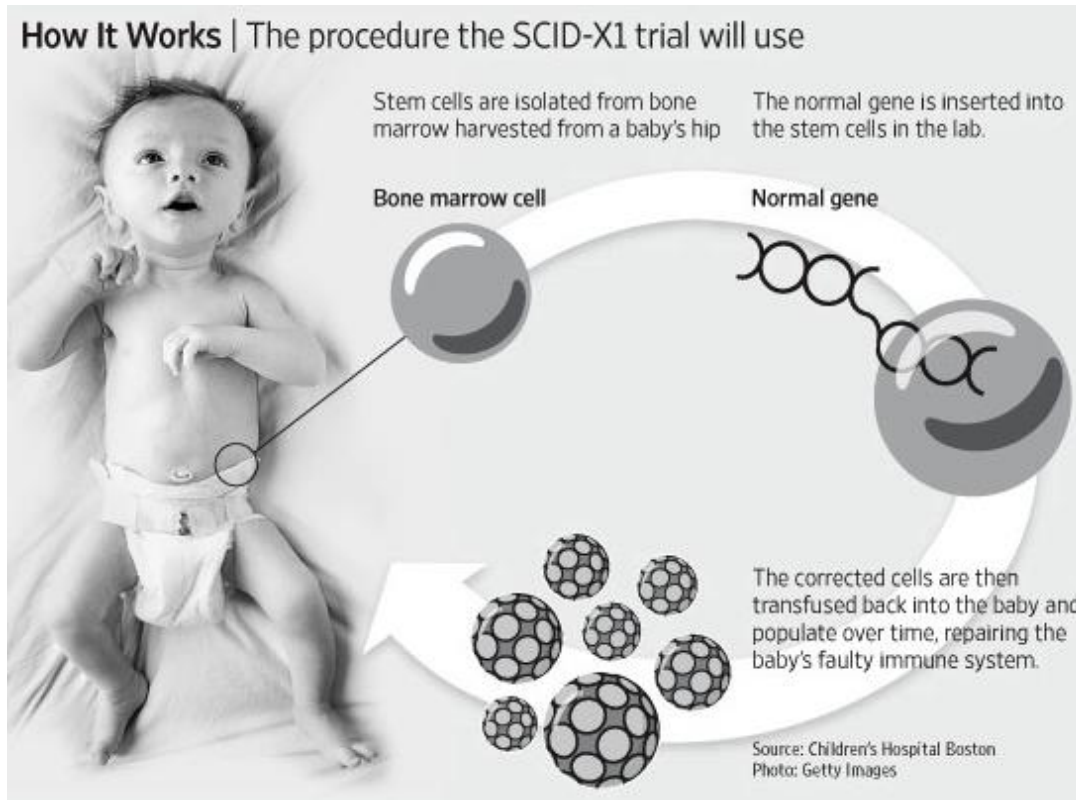
Перспективы ?

ТГСК



**Новые
(альтернативные)
технологии**

Генная терапия



ТКИН и генная терапия

Mechanisms and diseases	Affected lineages	Experimental gene therapy	Clinical trial	
			Efficacy	Safety
Defective survival AK2 deficiency	T, NK, myeloid	—	—	—
Abnormal purine metabolism				
ADA deficiency	T, B, NK	+	+	+
PNP deficiency	T	+	—	—
Impairment of γ c-dependent signal				
SCID-X1 (γ c deficiency)	T, NK	+	+	— ^a
JAK3 deficiency	T, NK	+	—	—
IL7R α deficiency	T	—	—	—
Defective V(D)J recombination of TCR and BCR				
RAG-1 deficiency	T, B	+ ^b	—	—
RAG-2 deficiency	T, B	+	—	—
DNAPKCs deficiency	T, B	—	—	—
Artemis deficiency	T, B	+	— ^c	—
DNA ligase 4 deficiency	T, B	—	—	—
Cernunnos deficiency	T, B	—	—	—
Defective (pre) TCR signaling				
CD45 deficiency	T	—	—	—
CD3, δ , ϵ , ζ deficiency	T	Some	—	—
Defective thymic egress				
Coronin IA deficiency	T	—	—	—

ТГСК – это единственный доступный метод терапии для пациента:

1. У любого пациента есть донор ГСК, просто необходимо выбрать наиболее «выгодный» для пациента вариант
2. Современные технологии и возможности позволяют сделать ТГСК безопасной и эффективной для пациента.
3. ТГСК должна быть выполнена сроки необходимые для наибольшей эффективности терапии

Спасибо

