

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

TISSUE DONATION AND TRANSPLANTATION

<https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.TX.1>

УДК 611.018.1:612.419:004

ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК ОТ СИНГЕННОГО ДОНОРА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

А.А. Дмитрива, Л.А. Кузьмина, В.А. Васильева, М.Ю. Дроков, Е.Н. Паровичникова

Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва

Резюме. Введение. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от сингенного донора – это вид трансплантации, при которой донором стволовых клеток является генетически идентичный (монозиготный) близнец реципиента. При этом виде трансплантации нет такого иммунологического конфликта, как реакция «трансплантат против хозяина», но в то же время нет и положительного эффекта – реакции «трансплантат против лейкемии». **Цель:** оценить показатели общей выживаемости, бессобытийной выживаемости, частоты развития рецидива, вероятность летальности, связанной с трансплантацией, после трансплантации от сингенного донора. **Методы.** В отделении высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период с января 1988 года по декабрь 2018 года было выполнено 654 алло-ТГСК, из них от сингенного донора – 17 пациентам (2,5 %). Нами был проведён «парный» анализ с пациентами после алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора. В группу 1 были отобраны пациенты после алло-ТГСК от HLA-идентичного родственного донора ($n = 28$), в группу 2 были включены пациенты после трансплантации от сингенного донора ($n = 14$). Пациенты с диагнозом «апластическая анемия» ($n = 3$) были исключены из «парного» анализа. **Результаты.** У пациентов в группе после трансплантации от сингенного донора не отмечалось развитие реакции «трансплантат против хозяина». В 50,0 % случаев ($n = 7$) развился рецидив основного заболевания. В 35,7 % случаев ($n = 5$) была констатирована смерть, из них у 4 пациентов – вследствие рецидива заболевания, у одного – по причине несостоятельности трансплантата. В группе родственных алло-ТГСК у 4 пациентов смерть наступила вследствие развития рецидива, у 1 – из-за отторжения, у 5 пациентов – из-за летальности, связанной с ТГСК. Частота развития рецидивов у пациентов в группе сингенных ТГСК была выше и составила 18,4 % против 54,2 % ($p = 0,047$) для трансплантации от родственного HLA-идентичного донора и сингенного донора соответственно. Общая и бессобытийная выживаемость у пациентов после выполнения трансплантации от сингенного донора сопоставимы с показателями у пациентов после алло-ТГСК от HLA-идентичного. **Заключение.** Выполнение трансплантации от сингенного донора является оправданным при отсутствии иного родственного или неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток. Использование миелоаблативных режимов кондиционирования, периферических стволовых клеток в качестве источника трансплантата или больших доз миелокарицитов в случае использования костного мозга улучшит посттрансплантационные показатели у пациентов после ТГСК от сингенного донора.

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, трансплантация гемопоэтических клеток от сингенного донора, иммуносупрессивная терапия, монозиготные близнецы, реакция «трансплантат против лейкоза».

Для цитирования: Дмитрива А.А., Кузьмина Л.А., Васильева В.А., Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н. Отдалённые результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от сингенного донора у пациентов с заболеваниями системы крови. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(5):94-105. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.TX.1>



THE LATE OUTCOMES OF SYNGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH BLOOD DISORDERS

A.A. Dmitrova, L.A. Kuz'mina, V.A. Vasil'eva, M.Yu. Drovkov, E.N. Parovichnikova

National Research Center for Hematology, Moscow

Abstract. Introduction. Syngeneic hematopoietic stem cell transplantation is a type of allogeneic stem cell transplantation when the donor of stem cells is a genetically identical (monozygotic) twin of the recipient. After this type of transplantation, there is no immunological conflict as the graft versus host disease, but at the same time, there is no positive effect of the graft-versus-leukemia effect. **Aim:** to assess the overall survival, event-free survival, probability of relapse, and transplant-related mortality rates associated with syngeneic stem cell transplantation. **Patients and methods.** In the National Research Center for Hematology from January 1988 to December 2018 we performed 654 allo-HSCT: 17 (2.5%) of them from a syngeneic donor. We performed a «paired analysis» with patients after allo-HSCT from a HLA-identical sibling donor. We included patients after allo-HSCT from an HLA-identical related donor ($n = 28$) in Group 1 and patients after syngeneic stem cell transplantation in group 2 ($n = 14$). Patients with aplastic anemia ($n = 3$) were excluded from the «paired analysis». **Results.** Patients after syngeneic stem cell transplantation did not develop a graft-versus-host disease. The relapse developed in 50% of cases ($n = 7$). Five patients (35.7%) died: 4 of them due to the relapse of the disease, and 1 – due to the graft failure. The relapse probability in patients after syngeneic HSCT was higher and amounted to 18.4% versus 54.2% ($p = 0.047$) for allo-HSCT from HLA-identical sibling donor and a syngeneic donor, respectively. Overall and event-free survival in patients after syngeneic HSCT is comparable to those in patients after allo-HSCT from an HLA-identical sibling donor. **Conclusion.** Syngeneic hematopoietic stem cell transplantation is justified in the absence of another related or unrelated donor of hematopoietic stem cells. The use of myeloablative conditioning regimens, peripheral blood stem cells as a source of stem cells, or high doses of nucleated cells/kg in the case of using bone marrow will improve post-transplant parameters in patients after syngeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, syngeneic stem cell transplantation, immunosuppressive therapy, monozygotic twins, graft-versus-host disease, graft-versus-leukemia effect.

Cite as: Dmitrova A.A., Kuz'mina L.A., Vasil'eva V.A., Drovkov M.Yu., Parovichnikova E.N. The late outcomes of syngeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with blood disorders. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(5):94-105. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.5.TX.1>

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является общепринятой терапией выбора для лечения различных заболеваний системы крови [1]. ТГСК показана при многих гемобластозах, и эти показания зависят от множества факторов, таких как тип заболевания, стадия и ответ на предыдущее лечение. С помощью ТГСК также можно эффективно лечить многие злокачественные заболевания, например, такие как апластическая анемия, серповидно-клеточная анемия, талассемия и др., и в последнее время некоторые аутоиммунные заболевания. У детей треть трансплантаций выполняется по редким показаниям, например, по поводу тяжелых комбинированных иммунодефицитов [2].

Применение различных иммуномагнитных методов манипуляций с трансплантатом (Т-клеточная деплеция, селекция CD34+ клеток, аферез лимфоцитов донора и т.д.), изучение особенностей реконституции иммунитета после ТГСК, контроль химеризма и минимальной остаточной болезни после ТГСК, накопление опыта ведения пациентов после

алло-ТГСК позволяют планировать ТГСК уже на этапе установления диагноза основного заболевания [3–6].

Условно выделяют два вида ТГСК: аутологичная и аллогенная.

При выполнении аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК) пациентам предлагается химиотерапия в высоких дозах, чтобы уничтожить или уменьшить количество опухолевой популяции, ввести костный мозг в аплазию с помощью этой агрессивной терапии. В этом случае реинфузия гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) предназначена для лечения длительной гипоплазии, вызванной химиотерапией, а не для лечения самого заболевания [7].

В случае выполнения ТГСК от аллогенного донора (алло-ТГСК) первично проводится высокодозная химиотерапия, направленная на эрадикацию опухолевого клона при злокачественных новообразованиях или подавление «дефектного» кроветворения, и затем перенос гемопоэтических стволовых клеток от здорового донора к иммуносупрессивному хозяину с целью репопуляции хозяина

кроветворной системой донора, и тем самым восстановления функционального иммунитета [8, 9].

В отдельную группу выделяют ТГСК от сингенного донора. ТГСК от сингенного донора – это вид трансплантации, при которой донором является монозиготный близнец реципиента, генетически идентичный пациенту. При этом типе ТГСК нет такого иммунологического конфликта, как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), но в то же время нет и положительного эффекта – реакции «трансплантат против лейкемии» (РТПЛ) [10].

Принципиально важным фактором при обсуждении вопроса о возможной ТГСК является наличие донора гемопоэтических стволовых клеток. В трети случаев в качестве донора гемопоэтических стволовых клеток выступают сиблинги (HLA-идентичные), соответственно примерно 2/3 пациентов не имеют родственных доноров. Вероятность нахождения неродственного донора в международных регистрах доноров на сегодняшний день составляет от 16 до 75 % [6]. Совершенствование трансплантационных технологий (применение АТГ, посттрансплантационного циклофосфида, альфа/бета Т-клеточной деплеции) привело к улучшению результатов трансплантаций и, соответственно, увеличению числа ТГСК от гаплоидентичных родственных доноров [11]. Крайне редким типом доноров для проведения ТГСК являются монозиготные близнецы – сингенные доноры. По данным Passweg J. с соавторами на 2012 год в 661 трансплантационном центре было выполнено 15351 алло-ТГСК, из них всего 46 (0,3 %) от сингенных близнецов [12].

Особенности выполнения ТГСК от сингенного донора

Трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток от сингенного донора – это вид ТГСК, имеющий ряд значимых преимуществ. В первую очередь, донор и реципиент, являясь однойцевыми (или монозиготными) близнецами, имеют идентичный генотип и, соответственно, одинаковый набор HLA-антигенов. Это не требует времени для поиска неродственного донора и позволяет выполнить ТГСК в более ранние сроки.

Очевидным преимуществом является редкое развитие отторжения или первичного неприживления трансплантата после выполнения ТГСК от сингенного донора. По данным Fouillard L. медиана

восстановления показателей лейкоцитов после использования гемопоэтических стволовых клеток крови составляла 12 дней (8–42 дня), при использовании костного мозга – 15 дней (10–51 день) [13].

Предположительно, что результаты ТГСК от сингенного донора сравнимы с аутологичными ТГСК. Однако применение миелоаблативного режима кондиционирования перед выполнением ТГСК от сингенного донора позволяет достичь длительной ремиссии, уменьшения числа посттрансплантационных событий [14].

Ввиду генетической идентичности донора и реципиента после выполнения ТГСК отсутствует необходимость проведения иммуносупрессивной терапии. Это, в свою очередь, позволяет уменьшить суммарную токсичность препаратов, частоту развития побочных явлений после ТГСК.

Принимая во внимание генетическую идентичность донора и реципиента, принято считать, что после ТГСК от сингенного донора риск развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) минимален. Однако в литературе имеются описания нескольких клинических случаев развития РТПХ после сингенной ТГСК.

Цель работы

В настоящей работе мы представляем 30-летний опыт выполнения ТГСК от сингенного донора в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Мы провели «парный» анализ и проанализировали показатели общей выживаемости, безобъёмной выживаемости, частоты развития рецидива, вероятности летальности, связанной с трансплантацией, после трансплантации от сингенного донора. На основании полученных результатов мы сформулировали аргументы, когда алло-ТГСК от сингенного донора целесообразна.

Материалы и методы

В отделении высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период с января 1988 года по декабрь 2018 года было выполнено 654 ТГСК, из них от сингенного донора – 17 пациентам (2,75 %). У 2 (14,3 %) пациентов был острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) – у 4 (28,6 %), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) – у 6 (42,9 %), диффузная В-круп-

ноклеточная лимфома (ДБКЛ) – у 1 (7,1 %), миелодиспластический синдром (МДС) – у 1 (7,1 %) пациента. Трём пациентам с диагнозом апластическая анемия также была выполнена ТГСК от сингенного донора, однако в исследование мы включали пациентов с гемобластомами – 14 (100 %) случаев. Медиана возраста этих пациентов составила 24 года (15–39). В полной ремиссии (ПР) трансплантацию выполняли 8 (57,1 %) пациентам, вне полной ремиссии (фаза акселерации, хроническая фаза при ХМЛ) – 6 (42,9 %) пациентам. Использовали миелоаблативные режимы кондиционирования (МАК) (табл. 1). Иммуносупрессивную терапию не проводили, учитывая монозиготность близнецов. Монозиготность устанавливали по совпадению STR-профилей, полученных методом ПЦР с использованием набора праймеров к 19 STR-локусам COrDIS Plus (Гордиз, Москва) с последующим фрагментным анализом ПЦР-продуктов на генетическом анализаторе ABI 3130 (ThermoFisher Scientific, USA).

Нами был проведён анализ общей выживаемости, бессобытийной выживаемости, частоты развития рецидива после ТГСК от сингенного донора, вероятность летальности, связанной с ТГСК, а также проведён «парный» анализ с пациентами после алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора. Для проведения «парного анализа» были отобраны две группы пациентов. В группу 1 были

отобраны пациенты после алло-ТГСК от HLA-идентичного родственного донора (n = 28), в группу 2 были включены пациенты после ТГСК от сингенного донора (n = 14). Пациенты с диагнозом апластическая анемия были исключены из «парного» анализа. В группу 1 пациентов отбирали исходя из наличия у них схожих клинических характеристик.

Для анализа общей и бессобытийной выживаемости (период от дня ТГСК до любого события – рецидив/смерть) использовали метод Каплана – Мейера с лог-ранк тестом. Для анализа таблиц сопряженности использовали критерий Хи-квадрат и точный тест Фишера. Вероятность развития рецидива – время от даты трансплантации до момента развития рецидива. Вероятность летальности, связанной с трансплантацией, – время от даты трансплантации до смерти от причины, не связанной с рецидивом.

Результаты

Таким образом, в нашем исследовании 14 пациентов было включено в группу 1, 28 пациентов – в группу 2. В таблице 1 представлены характеристики пациентов сравниваемых групп.

Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, диагнозу, статусу заболевания, виду кондиционирования.

Нами были оценены посттрансплантационные события, которые представлены в таблице 2.

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов в группах «парного анализа»

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients in the groups of «paired analysis»

Параметры пациентов	Группа пациентов		P
	Аллогенная родственная ТГСК (n = 28)	Сингенная ТГСК (n = 14)	
ПОЛ			
Женщины	43,3 % (n = 12)	33,3 % (n = 5)	0,74
Мужчины	56,7 % (n = 16)	66,7 % (n = 9)	
ВОЗРАСТ			
Медиана, разброс	24 года (15-40)	24 года (15-39)	0,86
ДИАГНОЗ			
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	7,1 % (n = 2)	7,1 % (n = 1)	0,99
Миелодиспластический синдром	7,1 % (n = 2)	7,1 % (n = 1)	
Острый лимфобластный лейкоз	14,3 % (n = 4)	14,3 % (n = 2)	
Острый миелоидный лейкоз	28,6 % (n = 8)	28,6 % (n = 4)	
Хронический миелоидный лейкоз	42,9 % (n = 12)	42,9 % (n = 6)	
СТАТУС ЗАБОЛЕВАНИЯ			
Полная ремиссия	46,4 % (n = 13)	57,1 % (n = 8)	0,99
Вне полной ремиссии	53,6 % (n = 15)	42,9 % (n = 6)	
ВИД КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ			
Миелоаблативный режим кондиционирования	89,2 % (n = 25)	100,0 % (n = 14)	0,99
Режим кондиционирования пониженной интенсивности	10,8 % (n = 3)	–	

Таблица 2. Анализ посттрансплантационных событий у пациентов двух исследуемых групп
Table 2. Analysis of post-transplant events in patients of the two study groups

Посттрансплантационное событие	Группа пациентов		P
	Аллогенная родственная ТГСК (n = 28)	Сингенная ТГСК (n = 14)	
ОСТРАЯ РТПХ			
Да	10,7 % (n = 3)	0 % (n = 0)	0,2
Нет	89,3 % (n = 25)	100 % (n = 14)	
РЕЦИДИВ			
Да	14,3 % (n = 4)	50,0 % (n = 7)	0,07
Нет	85,7 % (n = 24)	50,0 % (n = 7)	
СМЕРТЬ			
Да	35,7 % (n = 10)	35,7 % (n = 5)	0,99
Нет	64,3 % (n = 18)	64,3 % (n = 9)	

В группе сингенных ТГСК данных за развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» не было получено ни у одного пациента. В группе ТГСК от HLA-идентичного донора РТПХ отмечалась у 3 (10,78 %) пациентов.

Анализируемые нами группы пациентов были сбалансированы по тем факторам, которые могли повлиять на развитие рецидива. В 50,0 % случаев (n = 7) после ТГСК от сингенного донора развился рецидив основного заболевания, в 50,0 % случаев (n = 7) сохранялась ремиссия заболевания. В 35,7 % случаев (n = 5) была констатирована смерть, из них у 4 пациентов вследствие рецидива заболевания, у одного пациента из-за непривития трансплантата (табл. 2). В группе аллогенных родственных ТГСК у 4 пациентов смерть наступила вследствие развития рецидива, у 1 – из-за отторжения, у 5 пациентов – из-за летальности, связанной с ТГСК (веноокклюзионная болезнь, инфекционные осложнения).

На рисунке 1 отражены результаты событийного анализа в зависимости от выполнения ТГСК от сингенного или аллогенного полностью совместимого родственного донора.

Вероятность развития рецидива у пациентов в группе сингенных ТГСК была значимо выше и составила 18,4 % против 54,2 % (p = 0,047) для трансплантации от родственного HLA-идентичного донора и сингенного донора соответственно (рис. 2).

Бессобытийная выживаемость пациентов в группе сингенных ТГСК сопоставима с группой родственных полностью совместимых ТГСК, что отображено на рисунке 3.

Летальность, связанная с трансплантацией (смерть от любой причины, кроме развития рецидива), у пациентов после трансплантации от родственного HLA-идентичного донора выше и составляет 23 % по сравнению с группой пациентов после сингенной ТГСК 0 % (p = 0,068), как показано на рисунке 4.

Обсуждение

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в течение последних десятилетий стала планируемым этапом программной терапии многих заболеваний системы крови как опухолевой, так и неопухолевой природы. За последние десятилетия были достигнуты успехи, приведшие к снижению ранней смертности после трансплантации и продолжающемуся росту популяции выживших после алло-ТГСК. Одной из частых проблем этого стратегического подхода является поиск и выбор донора гемопоэтических стволовых клеток.

Как и в мире, количество выполненных ТГСК от сингенного донора в нашем центре крайне невелико – 2,3 %. В наше исследование включено малое число пациентов (n = 14), и для получения более адекватной оценки данных мы выполнили «парный анализ» с группой пациентов после ТГСК от родственного HLA-идентичного донора. Нам удалось сформировать группы пациентов, сбалансированных по всем ключевым факторам риска, клиническим и демографическим характеристикам.

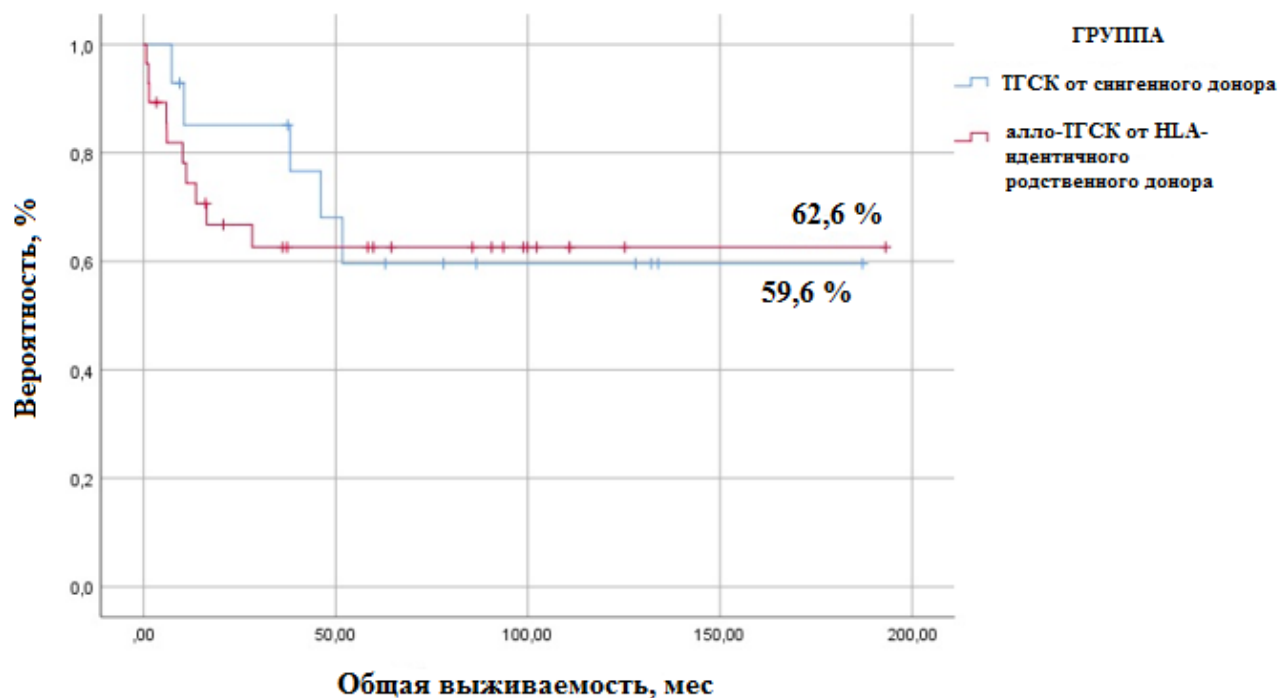


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов после алло-TGSK от родственного HLA-идентичного донора и TGSK от сингенного донора

Figure 1. Overall survival of patients after allo-HSCT from a related HLA-identical donor and HSCT from a syngeneic donor

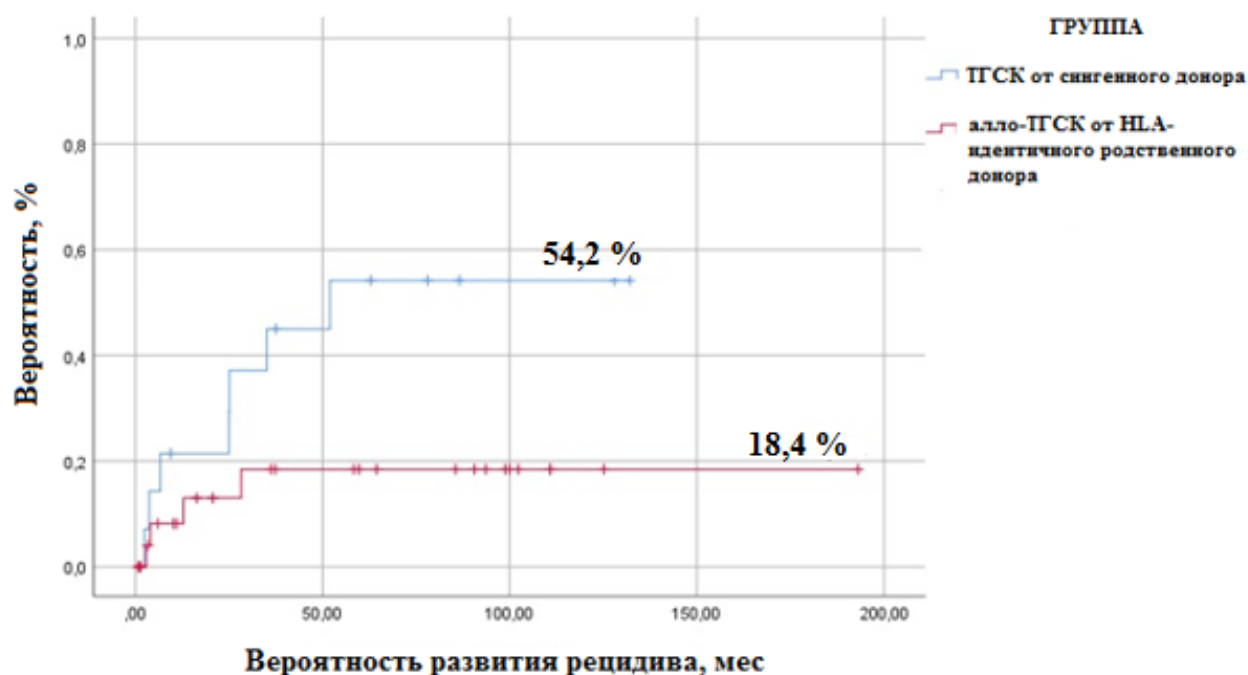


Рисунок 2. Вероятность развития рецидива после TGSK от родственного HLA-идентичного донора и TGSK от сингенного донора

Figure 2. Relapse probability of patients after allo-HSCT from a related HLA-identical donor and HSCT from a syngeneic donor

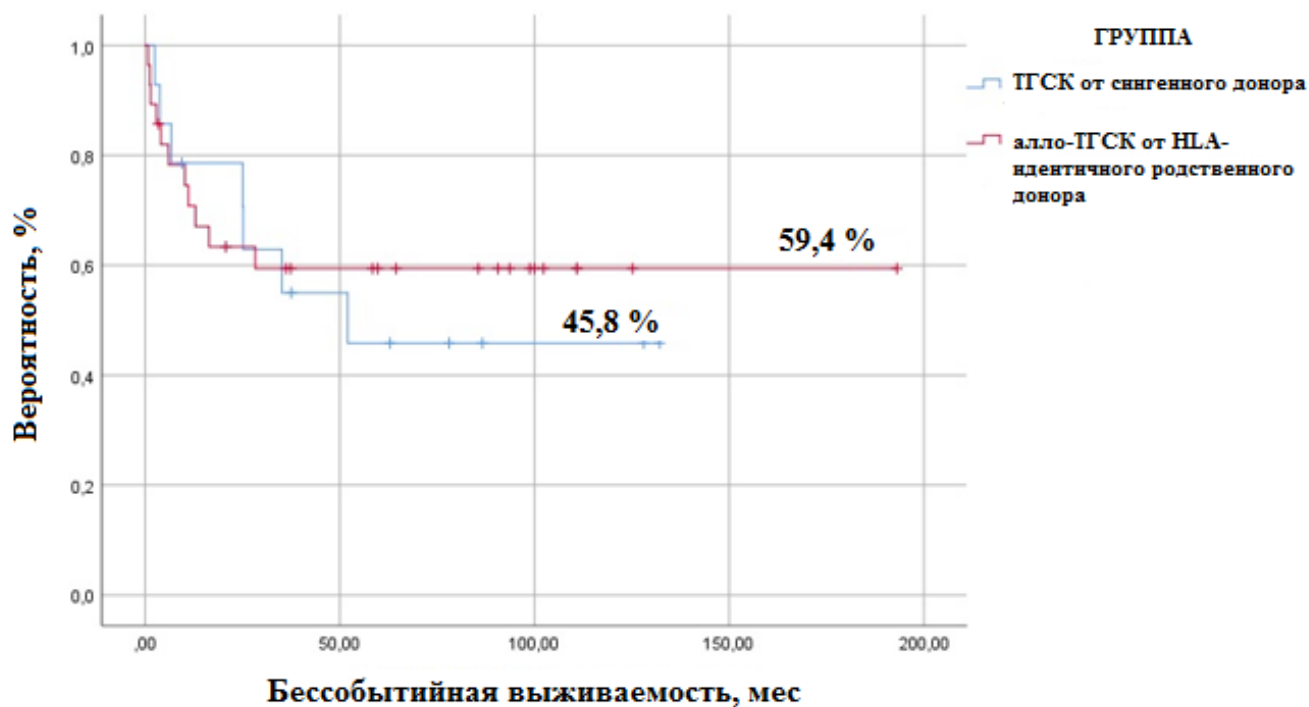


Рисунок 3. Бессобытийная выживаемость после ТГСК от родственного HLA-идентичного донора и ТГСК от сингенного донора
Figure 3. Event-free survival of patients after allo-HSCT from a related HLA-identical donor and HSCT from a syngeneic donor

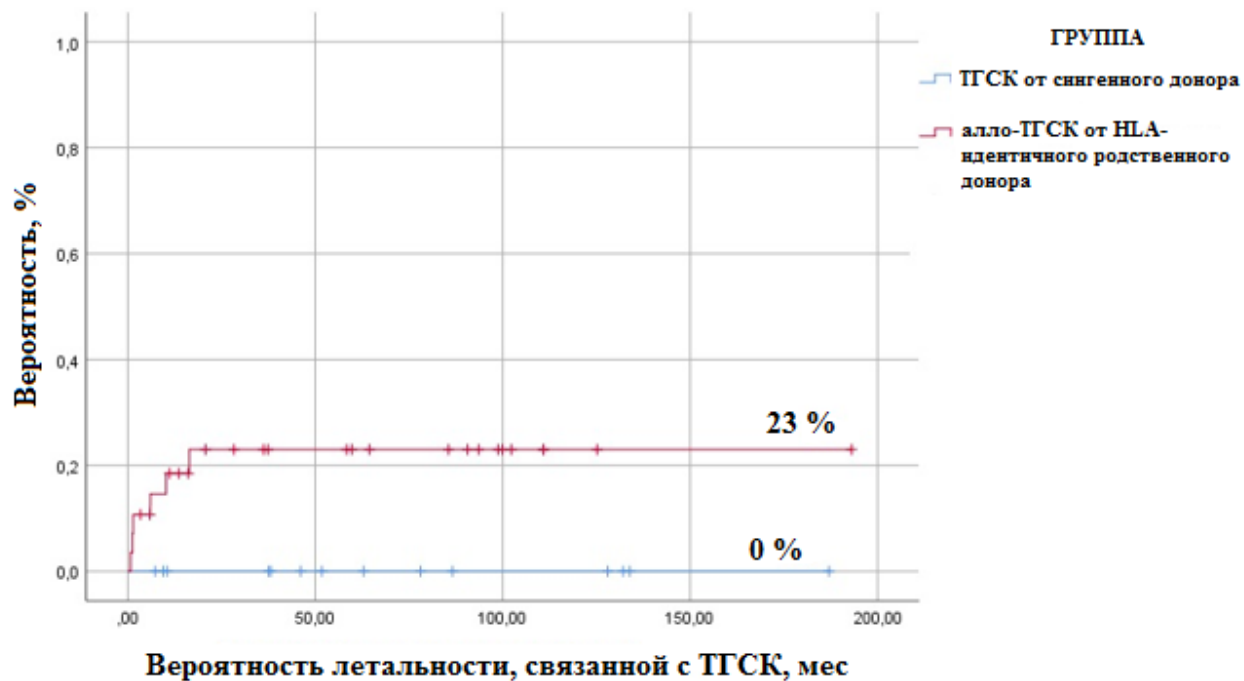


Рисунок 4. Вероятность летального исхода (смерти, связанной с процедурой ТГСК) у пациентов после ТГСК от родственного HLA-идентичного донора и ТГСК от сингенного донора
Figure 4. Transplant-related mortality of patients after allo-HSCT from a related HLA-identical donor and HSCT from a syngeneic donor

Развитие реакции «трансплантат против хозяина» после ТГСК от сингенного донора

В ходе анализа нам удалось показать, что частота развития РТПХ после сингенной ТГСК нулевая. Пациенты, получающие аутологичные или сингенные ГСК теоретически не должны иметь триггера для инициации РТПХ. Тем не менее, по данным литературы в мире описано много клинических сообщений о РТПХ после сингенной ТГСК.

Rappeport и соавт. впервые в 1979 году опубликовали работу, в которой описано развитие кожной формы РТПХ, а именно генерализованной пятнисто-папулёзной сыпи у трёх пациентов после сингенной ТГСК. Диагноз РТПХ был подтверждён гистологически. Все кожные проявления регрессировали у всех пациентов без лечения [15]. В 2003 г. американские авторы также описали развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» у двух пациентов после ТГСК от сингенного донора также с вовлечением кожи (макулопапулёзная сыпь), на фоне терапии глюкокортикостероидами был достигнут полный ответ по РТПХ [16].

В работе Fouillard L. с 1975 года по 2003 год ТГСК от сингенного донора была выполнена 162 пациентам, и в 19 (11,7 %) случаях описано развитие острой РТПХ. Из них по тяжести развития острая РТПХ I степени констатирована у 13 пациентов, II степени – у четырёх, и у двух пациентов – III–IV степени. В подавляющем числе случаев определялось поражение кожи, желудочно-кишечного тракта, печени. У шести пациентов диагноз острой РТПХ был подтверждён с помощью биопсии. У пяти из этих шести пациентов серологическим ($n = 3$) или молекулярно-биологическим ($n = 2$) методами было подтверждено, что они являются монозиготными близнецами со своими донорами [16]. В одном случае после проведения секвенирования переменных нуклеотидных tandemных повторов было выявлено, что близнецы были дизиготными. Учитывая, что ранее определение монозиготности близнецов включало в себя сопоставление антигенов/изоферментов лейкоцитов, групп крови и эритроцитов, нельзя исключить, что, возможно, дизиготная пара близнецов могла быть ошибочно классифицирована как монозиготная [17]. В 1990-х годах для подтверждения монозиготности стал широко применяться молекулярный метод (мульти-

плексная полимеразная цепная реакция) амплификации коротких tandemных повторов, использующийся и в настоящее время. Информационные полиморфизмы могут быть идентифицированы практически во всех парах близнецов. В связи с этим важным перед проведением ТГСК от сингенного донора является выполнение фрагментного анализа маркёров химеризма по локусам коротких tandemных повторов с целью определения монозиготности близнецов [18].

В центре Фреда Хатчинсона среди 119 выполненных ТГСК от сингенного донора у 21 пациента была гистологически верифицирована РТПХ. Авторами при проведении однофакторного анализа были выявлены факторы риска развития РТПХ при ТГСК от сингенного донора: старший возраст донора/реципиента, аллоиммунизация вследствие беременности донора/реципиента, применение бусульфана, мелфалана, тиотепы в схеме предтрансплантационного кондиционирования, определение HLA-A26 при генотипировании, применение ИЛ-2 в посттрансплантационном периоде, а также выполнение ТГСК более чем через год после установления диагноза [17].

Существует несколько гипотез, объясняющих развитие острой РТПХ при ТГСК от сингенного донора. Согласно одной из них, нельзя исключить, что причиной возникновения РТПХ является микрохимеризм, то есть наличие небольшой популяции клеток в организме человека, происходящих от генетически иного индивида. Например, клеточный обмен между матерью и плодом во время беременности приводит к длительной персистенции клеток эмбриона в организме матери и материнских клеток у её потомства (микрохимеризм матери). Клетки плода накапливаются в периферических тканях, циркулируют в периферической крови матери и играют роль плюрипотентных стволовых клеток, мигрирующих в очаги воспаления и оказывающих регенеративную функцию [19]. Таким образом, микрохимеризм, возникший вследствие прошлой беременности донора, может являться причиной развития РТПХ после ТГСК от сингенного донора [17]. Кроме того, существует наблюдение, показывающее, что мужская ДНК может определяться в продукте афереза от доноров женского пола, таким образом, фактором риска развития РТПХ может стать микрохимеризм вследствие трансфузии донорских фетальных клеток во время

ТГСК [20]. Также по некоторым данным гемотрансфузии необлучённых компонентов донорской крови также вызывают микрохимеризм в организме реципиента и приводят к развитию РТПХ. С другой стороны, реакция «трансплантат против хозяина» у пациентов после сингенной ТГСК, по-видимому, может быть опосредована аутореактивными лимфоцитами, направленными на главный комплекс гистосовместимости II класса [16, 21]. Таким образом, единого мнения специалистов по поводу триггера, запускающего РТПХ после сингенной ТГСК, на настоящий момент нет. Все описанные клинические проявления следует принимать во внимание при дифференциальной диагностике сыпи или диареи во время приживления трансплантата после сингенной ТГСК.

Показатели общей, бессобытийной выживаемости после ТГСК от сингенного донора

В нашем «парном» анализе было показано, что общая выживаемость пациентов после алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора и ТГСК от сингенного донора сопоставима и составляет 62,6 и 59,6 % соответственно. Barrett A. и соавт. в своём исследовании основным фактором, оказывающим влияние на общую выживаемость, считали общую клеточность трансплантата. Пятилетняя выживаемость без прогрессии у пациентов, которым была выполнена трансфузия большого количества клеток (более $3 \cdot 10^8/\text{кг}$ ядродержащих клеток) или малого количества (менее или равно $3,0 \cdot 10^8/\text{кг}$) миелокариоцитов, составила 53 и 37 % соответственно [15].

В нашей работе показано, что бессобытийная выживаемость у пациентов в группе сингенных ТГСК сопоставима с группой родственных полностью совместимых ТГСК.

Вероятность развития рецидива, безрецидивная выживаемость после ТГСК от сингенного донора

Во многих работах показано, что рецидив остаётся проблемой для большинства пациентов после ауто-ТГСК, и, значит, для пациентов после сингенной ТГСК [10].

Согласно выполненному нами «парному анализу», вероятность развития рецидива у пациентов в

группе сингенных ТГСК была значимо выше по сравнению с ТГСК от родственного HLA-идентичного донора и составила 54,2 % против 18,4 % соответственно. Наши данные схожи с данными мировой литературы. По результатам «парного» анализа, проведённого Gale R.P., вероятность развития рецидива у пациентов в группе сингенных ТГСК также была выше (у пациентов с ОЛЛ вероятность развития рецидива была 36 % против 26 %, ОМЛ – 52 % против 16 %, ХМЛ – 40 % против 7 % после ТГСК от сингенного донора и с алло-ТГСК от родственного полностью совместимого донора соответственно [22]. Частота рецидивов после ТГСК от сингенного донора в исследовании Fouillard составила 49 ± 8 %. Более низкая частота рецидивов была связана с более высокой дозой ядерных клеток (более $3 \cdot 10^8/\text{кг}$ ядродержащих клеток) [13].

В исследовании Fouillard безрецидивная выживаемость пациентов после ТГСК от сингенного донора составила 43 ± 3 %, что сопоставимо с алло-ТГСК от родственного/неродственного донора [13]. Вероятно, схожие результаты ТГСК от сингенного донора и от родственного/неродственного донора связаны с тем, что более высокая частота развития рецидива «компенсировалась» более низкой летальностью, связанной с самой трансплантацией. Наиболее важным фактором в исследовании Fouillard, связанным с улучшением безрецидивной выживаемости, являлся факт достижения ремиссии заболевания после первого индукционного курса. Кроме того, такие факторы, как возраст реципиента (до 36 лет), а также клеточность трансплантата (количество ядродержащих клеток более $3 \cdot 10^8/\text{кг}$) ассоциировались с улучшением показателей безрецидивной выживаемости.

Вероятность летальности, связанной с трансплантацией, после ТГСК от сингенного донора

Проведённый нами анализ показывает, что вероятность летальности, ассоциированной с трансплантацией, у пациентов после трансплантации от родственного HLA-идентичного донора выше и составляет 23 % по сравнению с группой пациентов после сингенной ТГСК ($p = 0,068$).

По данным Gale R.P. и соавт. у пациентов после ТГСК от сингенного донора также отмечалась низкая летальность, связанная с трансплантацией [5].

В наблюдении европейской группы по трансплантации костного мозга по выполнению сингенной ТГСК у детей с диагнозом апластическая анемия в 2013 году опубликованы данные, согласно которым среди 88 пациентов, получивших ГСК от сингенного донора, произошло семь смертей: 5 из-за летальности, связанной с трансплантацией (3 – после трансплантации с кондиционированием, 2 – после трансплантации без информации о кондиционировании), и 2 по неизвестным причинам. Причинами летальности, связанной с трансплантацией, были: кровотечение ($n = 1$), инфекция ($n = 2$), сердечная токсичность ($n = 1$) и развитие вторичного миелодиспластического синдрома ($n = 1$) [23].

Таким образом, на основании проведённого «парного» анализа, анализа литературы, можно выделить наиболее важные особенности выполнения сингенной ТГСК, а именно высокий риск развития рецидива основного заболевания и низкая летальность, ассоциированная с процедурой ТГСК.

Клиническое наблюдение

Мы приводим клиническое наблюдение выполнения ТГСК от сингенного донора у пациентки с хроническим миелоидным лейкозом, у которой в течение 22 лет после сингенной ТГСК сохраняется ремиссия заболевания.

Пациентке А., в 1994 г. в возрасте 10 лет был установлен диагноз хронического миелолейкоза (хроническая фаза). Первые препараты ингибиторов тирозинкиназ появились в конце 1990-х гг., в связи с чем в течение трёх лет после установления диагноза пациентке проводили терапию гидроксимочевинной, интерфероном альфа-2бета, на этом фоне сохранялась хроническая фаза заболевания. В 13 лет, в связи с длительной терапией препаратами интерферона, было отмечено прекращение роста пациентки, в то время как у однойцового близнеца продолжилось развитие соответственно возрастным нормам и показателям. В 1997 г. пациентка была госпитализирована в наш центр, где ей была выполнена ТГСК от сингенного донора после миелоаблативного режима кондиционирования (бусульфан/циклофосфамид). В качестве источника трансплантата использовали костный мозг (суммарно перелито $4,6 \cdot 10^8/\text{кг}$ ядродержащих клеток). Иммуносупрессивную терапию не проводили. В посттрансплантационном периоде отмеча-

лись инфекционные осложнения (пневмония, мукозит 2–3 степени, герпесвирусная инфекция). Восстановление показателей произошло в контрольные сроки на +26 день после ТГСК. По данным обследований в течение 10 лет после алло-ТГСК сохранялась клиничко-гематологическая, цитогенетическая ремиссия заболевания. Признаков РТПХ не отмечалось.

За время наблюдения у пациентки через 10,5 и 13,5 лет при молекулярном исследовании методом полимеразной цепной реакции в реальном времени была выявлена слабая экспрессия гена *bcr-abl*, которая не была подтверждена цитогенетически, а при повторных ПЦР исследованиях экспрессия не определялась. Таким образом, в настоящее время у пациентки сохраняется клиничко-гематологическая, цитогенетическая и молекулярная ремиссия заболевания. Из фенотипических особенностей обращает на себя внимание низкий рост, свойственный подростковому возрасту, что связано с длительной терапией препаратами интерферона, а также применением миелоаблативного режима кондиционирования.

Заключение

Возможность выполнения сингенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток является редкой, и по настоящее время у клиницистов существуют опасения по поводу отсутствия эффекта реакция «трансплантат против лейкемии» после сингенной ТГСК, что ассоциировано с высоким риском развития рецидива заболевания.

Высокая частота развития рецидива после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от сингенного донора не улучшает показатели посттрансплантационных событий. Вероятно, использование миелоаблативных режимов кондиционирования, периферических стволовых клеток в качестве источника трансплантата, больших доз миелокариоцитов в случае использования костного мозга улучшит посттрансплантационные показатели у пациентов после ТГСК от сингенного донора.

Выполнение сингенной ТГСК предлагает редкую возможность лечения с минимальной смертностью, связанной с трансплантацией, и является оправданным при отсутствии иного родственного или неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток.

Литература/References

- 1 Barriga F., Ramírez P., Wietstruck A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation: Clinical use and perspectives. *Biol Res.* 2012;45(3):307–316. <https://doi.org/10.4067/S0716-97602012000300012>
- 2 Sureda A., Bader P., Cesaro S. et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: Current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(8):1037–1056. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.6>
- 3 Румянцев А.Г. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Москва: Медицинское информационное агентство, 2003. 912 с. [Rumyantsev A.G. Hematopoietic stem cell transplantation in children. Moscow: Medical Information Agency, 2003. 912 p. (In Russ)].
- 4 Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Паровичникова Е.Н. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии взрослых больных острыми лейкозами. *Онкогематология.* 2006;1(1-2):70–85. [Afanasyev B.V., Zubarovskaya L.S., Parovichnikova E.N. The role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult patients with acute leukemia. *Oncohematology.* 2006;1(1-2):70–85. (In Russ)].
- 5 Савченко В.Г., Любимова Л.С., Паровичникова Е.Н. Трансплантация аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта). *Терапевтический архив.* 2007;7:30. [Savchenko V.G., Lyubimova L.S., Parovichnikova E.N. Transplantation of allogeneic and autologous hematopoietic stem cells in acute leukemia (results of 20 years of experience). *Therapeutic Archives.* 2007;7:30. (In Russ)].
- 6 Gragert L., Eapen M., Williams E., et al. HLA Match Likelihoods for Hematopoietic Stem-Cell Grafts in the U.S. Registry. *N Engl J Med.* 2014;371(4):339–348. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1311707>
- 7 Giral S., Costa L., Schriber J. et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations. *Biology of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:295–308. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.10.013>
- 8 Hatzimichael E., Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications. Stem Cells Cloning.* 2010;3:105–117. <https://doi.org/10.2147/SCCAA.S6815>
- 9 Nash R.A. Allogeneic HSCT for autoimmune diseases: Conventional conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:S77–80. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703949>
- 10 Mackall C., Fry T., Gress R. et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(8):457–462. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.255>
- 11 Passweg J.R., Baldomero H., Bader P. et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(6):811–817. <https://doi.org/10.1038/bmt.2017.34>
- 12 Passweg J.R., Baldomero H., Peters C. et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(6):744–750. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.55>
- 13 Fouillard L., Labopin M., Gratwohl A. et al. Results of syngeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia : risk factors for out-comes of adults transplanted in first complete remission. 2008;93(6):834–841. <https://doi.org/10.3324/haematol.11277>
- 14 Koreth J., Biernacki M., Aldridge J. et al. Syngeneic Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is Associated with High Rates of Engraftment Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(3):421–428. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.09.013>
- 15 Barrett A.J., Ringde O., Zhang M. et al. Effect of nucleated marrow cell dose on relapse and survival in identical twin bone marrow transplants for leukemia. 2000;95(11):3323–3327.
- 16 Latif T., Pohlman B., Kalaycio M. et al. Case report Syngeneic graft-versus-host disease : a report of two cases and literature review. 2003;(September 2002):535–539. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704171>
- 17 Adams K.M., Holmberg L.A., Leisenring W. et al. Risk factors for syngeneic graft-versus-host disease after adult hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2004;104:1894–1897. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-02-0508>
- 18 Liu G., Bai H., Yan Z., et al. Differential expression of proteins in monozygotic twins with discordance of infantile esotropic phenotypes. *Mol Vis.* 2011;17:1618–1623.
- 19 Kara R.J., Bolli P., Karakikes I. et al. myocardium and undergo cardiac Fetal cells traffic to injured maternaldifferentiation. *Circ Res.* 2012;110(1):82–93. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.249037>
- 20 Adams K.M., Lambert N.C., Heimfeld S. et al. Male DNA in female donor apheresis and CD34-enriched products. *Blood.* 2003;102(10):3845–3847. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-05-1570>
- 21 Rapoport J., Reinherz E., Mihm M. et al. Acute graft-versus-host disease in recipients of bone marrow transplants from identical twin donors. *Lancet.* 1979;314(8145):717–720. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(79\)90644-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(79)90644-5)
- 22 Gale R.P., Horowitz M.M., Ash R.C., et al. Identical-twin bone marrow transplants for leukemia. *Ann Intern Med.* 1994;120(8):646–652.
- 23 Gerull S., Stern M., Apperley J. et al. Syngeneic transplantation in aplastic anemia: Pre-transplant conditioning and peripheral blood are associated with improved engraftment: An observational study on behalf of the severe aplastic anemia and pediatric diseases working parties of the European Group for blood and Marrow transplantation. *Haematologica.* 2013;98(11):1804–1809. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.091074>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Соответствие нормам этики. Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе.

Compliance with ethical principles. The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study.

Авторская справка

- Дмитрова Анна Александровна** врач-гематолог отделения химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия
E-mail: dr.admitrova@gmail.com
ORCID 0000-0002-2198-4331
Вклад в статью 20 % – анализ и интерпретация данных, разработка концепции и дизайна
- Кузьмина Лариса Анатольевна** врач-гематолог, кандидат медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия
E-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID 0000-0001-6201-6276
Вклад в статью 20 % – окончательное утверждение для публикации рукописи, обоснование рукописи
- Васильева Вера Алексеевна** врач-гематолог, кандидат медицинских наук, заведующий отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ и группой поиска потенциальных доноров, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия
E-mail: vasilievava4@mail.ru
ORCID 0000-0003-0904-7385
Вклад в статью 20 % – окончательное утверждение для публикации рукописи, обоснование рукописи, разработка концепции и дизайна
- Дроков Михаил Юрьевич** врач-гематолог, кандидат медицинских наук, руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия
E-mail: mdrokov@gmail.com
ORCID 0000-0001-9431-8316
Вклад в статью 20 % – анализ и интерпретация данных, разработка концепции и дизайна
- Паровичникова Елена Николаевна** врач-гематолог, доктор медицинских наук, генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Россия
E-mail: elenap@blood.ru
ORCID 0000-0001-6177-3566
Вклад в статью 20 % – проверка критически важного интеллектуального содержания