

ПЕЧЕНОЧНАЯ ФОРМА ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИМИ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ

Минаковская Н. В., Романова О. Н., Коломиец Н. Д.,**
Ключарева А. А.**

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской
онкологии, гематологии и иммунологии»;

*УО «Белорусский Государственный медицинский университет»;

**ГУО «Белорусская медицинская академия постдипломного
образования», г. Минск, Беларусь

Аллогенная трансплантация гемопоэтическими стволовыми клетками (алло-ТГСК) пока единственный метод спасения пациентов, имеющих прогрессирующие формы и плохой прогноз при некоторых гематологических, онкогематологических и иммунологических заболеваниях. Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является главным специфическим осложнением, приводящим к высокой летальности и лимитирующим использование такого важного метода лечения, как алло-ТГСК. Частота развития острой РТПХ варьирует от 25% до 80%, при этом 2-4 стадии составляют около 35% при алло-ТГСК от совместимого родственного донора и до 50% при неродственных и альтернативных алло-ТГСК. Смертность от РТПХ и осложнения ее лечения варьирует от 20% до 50%. Печеночная форма острой РТПХ встречается у 50% пациентов [1, 2, 3].

Целью исследования явился анализ результатов лечения стероидрезистентной формы печеночной острой РТПХ у детей с онкогематологическими заболеваниями и первичными иммунодефицитами после аллогенной трансплантации гемопоэтическими стволовыми клетками путем введения мезенхимальных стволовых клеток.

Материалы и методы. В исследуемую группу вошли 214 детей в возрасте от 6 мес. До 18 лет (средний возраст – $10,5 \pm 4,3$ лет), находившихся на лечении в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», в период с июня 1998 по апрель 2014 г., при этом 4-

м пациентам проведены повторные трансплантации (218 трансплантаций). Наибольшее количество алло-ТГСК проведено детям с острыми лейкозами (ОЛЛ – 72 (33%) , ПАА – 45 (20,6%) и ОМЛ – 41 (18,8%). Использовали следующие методы обследования пациентов: клинико-биохимический, определение маркеров вирусных инфекций в ИФА и ПЦР, определение состояния клеточного иммунитета методом проточной цитофлуориметрии, HLA-типирование донора и реципиента на первом этапе проводили серологическим методом и в случае серологической совместимости выполняли HLA-типирование высокого разрешения, морфологическое исследование биоптата печени. Для математической обработки и статистического анализа данных использовали программы Microsoft Excel и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Острая РТПХ была диагностирована в 120 (55%) из 218 трансплантаций. При развитии острой РТПХ поражение печени наблюдалось в 37 (30,8%) случаях, что не противоречит данным литературы. Так, согласно исследованию, проведенному Martin с соавт., поражение печени при острой РТПХ наблюдали в 50% случаях при алло-ТСК [4]. Распределение по стадиям острой РТПХ в зависимости от поражения печени показало, что достоверно чаще у пациентов наблюдались 1-я 15 (40, %, $p < 0,05$) и 2-я стадии – 13 (35,1%, $p < 0,05$) и реже диагностировались жизнеугрожаемые стадии такие, как 3-я – 6 (16,2%) и 4-я – 3 (8,1%). Мы проанализировали влияние таких факторов риска развития острой РТПХ, как совместимость или несовместимость по антигенам HLA-системы, гендерное несовпадение пары «донор и реципиент», несовпадение по группе крови и ЦМВ-статусу донора и реципиента, возраст донора, источник гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг и периферические стволовые клетки (ПСК), влияние клеточного состава трансплантата (количество Т-лимфоцитов (CD3+), количество ядросодержащих клеток (ЯСК) и стволовых клеток (CD34+), а также тип трансплантации. Установлено, что факторами, прогнозирующими поражение печени, являются: возраст донора старше 30 лет – 20 (27,8 %, $p = 0,0031$), введение стволовых клеток периферической крови, как источника ГСК, – 20 (23,8%, $p = 0,0363$). Лечение стероидрезистентной формы 3-4-й стадии печеночной острой РТПХ трансплантацией

мезенхимальными стволовыми клетками (ТМСК) проведено 9 пациентам с изолированной печеночной формой и 5 пациентам со смешанной формой (печеночная и кишечная). Средняя доза МСК составляла $1,18 \times 10^6$ клеток/кг массы тела реципиента. Как показывают результаты, у 8 (57,1%) пациентов из 14 наблюдалось уменьшение распространенности патологического процесса. У 5 пациентов (35,7%) отменена иммуносупрессивная терапия, у 3 пациентов (21,4%) снижена доза иммуносупрессивных лекарственных средств. Применение ТМСК для лечения стероидрезистентной острой РТПХ позволила добиться общей выживаемости в 53% по сравнению с группой без ТМСК, где она составила только 18% ($p=0,0018$). Отмечалась достоверная разница в достижении бессобытийной выживаемости в группе пациентов с ТМСК, которая составила 50%, по сравнению с группой пациентов без ТМСК, у которых она была 18% ($p=0,0027$).

Заключение. Таким образом, ТМСК пациентам со стероидрезистентной формой РТПХ снижает распространенность патологического процесса, способствует отмене иммуносупрессивной терапии или снижению доз стероидов. ТМСК наиболее эффективна при лечении печеночной и кишечной формах РТПХ.

Литература:

1. Зубаровская, Л. С. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах / Л. С. Зубаровская, Л. М. Фрегатова, Б. В. Афанасьев // Клиническая онкогематология / под ред. М. А. Волковой. – М. : Медицина, 2007. – С. 912–963.
2. CD8+ T cell dose affects development of acute graft-vs-host disease following reduced-intensity conditioning allogeneic peripheral blood stem cell transplantation / M. Mohty [et al.] // Exp. Hematol. – 2004. – Vol. 32, № 11. – P. 1097–1102.
3. Ho, V. T. Current and novel therapies in acute GVHD / V. T. Ho, C. Cutler // Best Pract. & Res. Clin. Haematol. – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 223–237.
4. Comparative single-institute analysis of cord blood transplantation from unrelated donors with bone marrow or peripheral blood stem-cell transplants from related donors in adult patients with hematologic malignancies after myeloablative conditioning regimen / S. Takahashi [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 109, № 3. – P. 1322–1330.