

Аллогенная трансплантация костного мозга: ключевые аспекты и основные этапы развития

К.Н. Мелкова

Allogeneic bone marrow transplantation: key aspects and main stages of development

К.Н. Мелкова

SUMMARY

In the present article historical aspects of the development of allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells are considered, the main concepts and stages of its performance are defined.

Keywords: allogeneic transplantation, bone marrow, hematopoietic stem cells, hematologic malignancies, history of allogeneic hematopoietic cell transplantation.

N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS, Moscow

Контакты: noris@post.ru

Принято в печать: 5 апреля 2012 г.

РЕФЕРАТ

В настоящей работе рассмотрены исторические аспекты развития аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, определены основные понятия и этапы ее выполнения.

Ключевые слова:

аллогенная трансплантация, костный мозг, гемопоэтические стволовые клетки, история аллогенной трансплантации.

-
- Tell me, professor, what's new in physics?
 - First you must understand what's old in physics.
 - Скажите мне, профессор, что нового в физике?
 - Сначала вы должны понять старое в физике.

G. Santos [1]



А.Е. Баранов

«Высшая награда врачу — вылечить больного от смертельного заболевания. Это вызов природе вещей. Трансплантация аллогенного костного мозга, безусловно, является таким вызовом.

Естественно, он покоится на фундаментальных научных основаниях и упорных клинических экспериментах.

Мучительно медленно продвигается этот метод лечения в России. Здесь три причины: медицинская и научная бедность, общий низкий уровень биологического и медицинского образования и технологий. Недостаточный опыт проведения кооперативных исследований клинической эффективности новых редких и дорогостоящих методов лечения.

Если метод лечения, пересадка аллогенного костного мозга, и продвигается вперед, то только благодаря энтузиазму и самоотверженности клиницистов, которые заражены тем самым вызовом природе вещей, судьбе или богу (кто во

что верит) — вылечить обреченного больного прямо сейчас» [2].

ВВЕДЕНИЕ

Определение понятий

Трансплантация в медицине — пересадка какого-либо органа или ткани, например сердца, печени, почки, костного мозга и т. д.

Трансплантация костного мозга (ТКМ) — вид лечения, одним из этапов которого является переливание пациенту костного мозга (КМ), служащего источником гемопоэтических стволовых клеток.

Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) — особый вид клеток, каждая из которых способна полностью восстановить в летально облученном организме систему гемопоэза и иммунитета. В клинической практике в настоящее время для трансплантации в качестве источника ГСК помимо КМ используют и кровь. Это особым образом собранные клетки периферической, а также пуповинной (плацентарной) крови.

Трансплантация ГСК в настоящее время проводится в основном в рамках программ лечения опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей (около 90 % всех ТКМ), а также при солидных опухолях и при целом ряде незлокачественных заболеваний (до 5 %).

Гемобласты — общее название целой группы клональных заболеваний (т. е. опухолей) кроветворной системы. К наиболее распространенным гемобластам относятся острые миелоидные лейкозы (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), хронический миелолейкоз (ХМЛ), миелодиспластический синдром (МДС), миело-пролиферативные неоплазии, неходжкинские лимфомы (НХЛ), лимфома Ходжкина, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ).

Термин «аллогенный» используется для описания трансплантата, полученного от донора того же биологического вида, что и реципиент, но с иной гистосовместимостью.

Аллотрансплантат (старый термин — «гомотрансплантат») — орган или ткань, пересаженные между аллогенными индивидуумами, т. е. между представителями одного и того же вида, имеющими разный генотип.

Термин «сингенная» (старый термин — «изогенная») трансплантация употребляется, когда донором трансплантата выступает полностью (100 %) генетически и иммунологически идентичный реципиенту однояйцовый (монозиготный) близнец.

Термин «аутологичная» применяется для обозначения трансплантации, при которой ткань для пересадки получают от самого реципиента.

«Сибсы (сиблинги)» (от англ. *sibs, siblings* — брат или сестра) — генетический термин, обозначающий потомков одних родителей. Родные братья и сестры, но не близнецы.

Химеризм — сосуществование клеток разных генотипов в одном организме. Возникает при попадании материнских клеток крови в кровь плода, при переливании компонентов крови и трансплантации КМ.

ТКМ в настоящее время прочно вошла в клиническую практику в качестве одного из важнейших методов лечения гемобластов. Однако, несмотря на уже существующие рекомендации высокой степени доказательности по применению данного высокоэффективного способа лечения, имеют место различные точки зрения на роль ТКМ в современной онкогематологии. При поверхностном взгляде понятие трансплантации воспринимается как единая стандартная процедура, которая или «помогает», или «не помогает», тогда как любая ТКМ имеет ряд специфических особенностей, которые зависят от типа трансплантации, нозологии, цитостатической подготовки перед трансплантацией (режим кондиционирования), источника гемопоэтических клеток, характеристик больного и донора, возможностей и опыта конкретного трансплантационного центра и т. д. Совокупность этих признаков и определяет в конечном итоге исход ТКМ.

Бурное развитие трансплантологии, которая в настоящее время включает в себя множество научно-исследовательских направлений, как клинических, так и лабораторно-инструментальных, влечет за собой получение большого объема новой информации и делает неизбежным появление все более узкой специализации. В этих условиях особую значимость приобретает тесное взаимодействие и взаимопонимание всех специалистов, участвующих в лечении больных гемобластами (гематологов, онкологов, трансплантологов, реаниматологов,

трансфузиологов, радиологов, биологов, генетиков и др.). Отсутствие широкой доступности и популяризации самых современных сведений о ТКМ приводит к субъективизации мнений, возникновению мифов и легенд о ТКМ и, в конечном счете, к недостаточному использованию всех преимуществ данной методики. Остаются достаточно распространенными, например, такие точки зрения: «трансплантация — единственный метод спасения, когда уже ничего не помогает», «трансплантация — гарантия излечения», «от трансплантации большинство больных погибают», «пока у больного все хорошо, с трансплантацией надо подождать». На самом деле ТКМ, как и любой другой метод лечения, имеет свои показания и противопоказания, обладает определенной эффективностью. Ее выполнение сопровождается конкретными рисками развития осложнений, в т. ч. фатальных. Необходимо отметить, что с накоплением опыта и получением новых клинических данных происходит коррекция, иногда существенная, многих параметров.

Настоящей публикацией мы начинаем цикл статей, в которых российские и зарубежные специалисты расскажут об основных аспектах проведения ТКМ, состоянии проблемы в России, поделятся своими успехами, неудачами, планами и надеждами. Информация о возможностях ТКМ как метода лечения, а также о приоритетах и достижениях конкретных трансплантационных центров позволит оптимизировать лечение больных гемобластами.

Знакомство с трансплантацией логично начать с истории ее развития, без знания и понимания которой невозможно представить себе настоящее и будущее ТКМ в онкогематологии. Вначале появилась аллогенная ТКМ (аллоТКМ) — пересадка донорского «неманипулированного» костного мозга. С нее мы и начнем наше повествование.

История возникновения и развития ТКМ на самом деле очень коротка, вся она укладывается в пределы жизни одного человека. Прошло менее 45 лет с момента первой в мире успешной ТКМ. И если представить, что в 40–50-е годы XX в. об этом методе лечения не было известно почти ничего, а к концу века тысячи больных оказались излеченными от лейкозов, то можно только удивляться тому объему работы, который удалось выполнить за этот небольшой исторический период времени.

Необходимо понимать и помнить, что некоторые очевидные в настоящее время факты и правила, известные сегодня каждому врачу, потребовали для своей выработки и формулировки не только времени, но и упорства исследователей-экспериментаторов, колоссальной настойчивости и заинтересованности врачей, не останавливающихся перед повторяющимися и повторяющимися неудачами.

Здесь мы бы хотели изложить [3] версию истории возникновения и развития аллоТКМ [4], впервые опубликованную в сборнике тезисов конференции, проведенной в 1999 г. и посвященной 25-летию первой аллоТКМ в СССР, доктором, стоявшим у истоков российской трансплантации, — Светланой Георгиевной Пушкаревой.



С.Г. Пушкарева

Период предварительных экспериментов

Удивительно, но первая попытка применить донорский КМ для лечения больных лейкозами была предпринята в XIX в. В 1891 г. два французских врача — С.Е. Brown-Sequard и J.A. d'Arsonval — давали таким больным костный мозг человека перорально [4].

Следующее упоминание подобного способа лечения встречается после почти 50-летнего перерыва, но затем попытки его использовать возникают снова и снова. Так, в 1937 г. было предложено внутримышечное введение свежего аспирированного аутологичного или аллогенного КМ от случайных доноров больным с анемией [1]. В 1939 г. описано внутривенное и внутрикостное введение костномозговой взвеси. А год спустя (1940 г.) в журнале *JAMA* [5] было опубликовано наблюдение за пациентом с апластической анемией, картина крови которого полностью нормализовалась после трех инъекций КМ от брата в грудину (общий объем 13 мл!). Эффект, по-видимому, не был связан с проведенной процедурой, но в то время подтверждал полезность изучения подобного способа лечения.

В середине 1940-х годов было показано [1], что трансплантат КМ все же целесообразно вводить внутривенно, т. к. при внутрикостном введении его клетки все равно сразу вымываются в кровь. В последующие годы проводились неоднократные попытки внутривенного переливания донорского КМ, но приживление трансплантата и образования «химеры» не достигалось. Причиной тому, по-видимому, была иммунологическая его невозможность, некий генетический барьер, о существовании которого было известно, как оказывается, с древности. Так, в 1597 г. Caspate Tagliacozzi, анатом из Болоньи, после нескольких неудачных попыток реконструкций и трансплантаций носа заявлял, что «...сила индивидуума велика, и если кто-либо полагает, что он способен изменить или улучшить что-либо в человеке против его природной индивидуальности, значит, он плохо образован во врачебной науке» [6].

До 1948 г. факторы, способные вызывать иммуносупрессию у реципиента, достаточную для приживления трансплантата, не были известны. Бурно развивающаяся в то время радиационная биология позволила понять, что одним из таких факторов может быть ионизирующая радиация. В апреле 1948 г. впервые показано, что введение стронция-90 приводит к аплазии КМ у мышей [7]. А в 1951 г. Egon Logenz продемонстрировал, что мыши, облученные в летальной дозе, могут пережить период костномозговой аплазии, если им внутривенно вводить сингенные костномозговые клетки [8]. Совсем непросто оказалось понять, что восстановление гемопоэза при полном разрушении его облучением происходит именно за счет трансплантированных клеток (первоначально предполагали, что в трансплантируемом материале имеется гуморальный фактор, стимулирующий гемопоэз реципиента). «Когда на аутопсии мы рассматривали ткани мыши, получившей инъекцию КМ крысы, казалось невероятным, невозможным представить, что эта масса клеток, заполняющих кости и селезенку, — практически целая кроветворная система, возникшая из нескольких клеток крысы, введенных внутривенно», — писал в то время пионер этой работы С.С. Songdon [9]. На доказательство этого положения потребовалось 3 года.

К середине 1950-х годов в эксперименте были обнаружены некоторые химические вещества, способные

разрушать КМ подобно радиации. Ими оказались диметилмилеран [10] и циклофосфамид [11].

Эти эксперименты предвещали начало изучения ТКМ у человека.

Первый период изучения ТКМ у человека (1955–1965)

Технические проблемы забора КМ, приготовление костномозговой взвеси, инфузии КМ, методики предтрансплантационной иммуносупрессии, сопроводительная терапия при ТКМ. Первые 400 ТКМ у человека

Результаты исследований ТКМ у животных стимулировали интерес к этой проблеме у клиницистов, занимающихся лечением гемобластозов. При лейкозах химиолучевая терапия вполне могла оказаться эффективной, если бы пациенту удалось с помощью ТКМ пережить период постцитостатической аплазии кроветворения. В то время еще не было доказательств, что принципы лечения, разработанные для животных, могут безоговорочно распространяться на человека. Неясен был даже вопрос, можно ли перелить пациенту внутривенно без осложнений достаточное количество (400–600 мл!) костномозговой взвеси. Поэтому в течение следующих 10 лет наряду с продолжением исследований в лабораториях ТКМ постепенно, но все более широко стала изучаться в клинике. Будучи инновационным, этот метод лечения выполнялся главным образом у пациентов в терминальной стадии болезни.

Первая публикация по использованию ТКМ в клинике появилась в 1957 г., автором которой был E.D. Thomas и соавт. [12]. В статье рассматривались технические подробности аспирации КМ из подвздошной кости донора, приготовление костномозговой взвеси, возможности введения взвеси больному без эмболии легких. Кроме того, делались попытки установить достаточную для приживления трансплантата дозу облучения реципиента. Впервые приживление трансплантата КМ достигнуто в 1959 г. E.D. Thomas и соавт. [13] у 2 детей после тотального облучения в дозе 1140 и 850 рад (КМ получен от сингенных доноров). Оба ребенка вскоре погибли от рецидива лейкоза.

Клиническое использование ТКМ позволило постепенно накапливать опыт и выработать правила проведения лечения, которые в настоящее время воспринимаются как очевидные. Так, например, в 1959 г. A.G. Beard и соавт. [14] описывают развитие мочекишечной нефропатии у ребенка с тяжелыми метаболическими осложнениями на фоне острой почечной недостаточности после лучевой терапии в дозе 700 рад и ТКМ (трансплантат получен от отца). Делается вывод о необходимости достаточной гидратации и поддержания щелочной мочи в период массивного распада клеток. Вопрос же о совместимости донора и реципиента автора пока не интересует и ошибочно решается в этой статье одной фразой: «Теоретически, иммунологическое типирование не должно приниматься во внимание при выборе донора костного мозга для реципиента, подготовленного облучением».

К 1965 г. были решены некоторые технические проблемы ТКМ у человека, которые характеризуют общий 10-летний итог использования этого метода лечения в клинике как крайне неудовлетворительный. К 1966 г. в литературе описано 417 аллоТКМ, из которых только в 3 случаях трансплантат существовал длительное время [15, 16]. Временное улучшение течения болезни, связанное с ТКМ, наблюдалось лишь у 10 % больных. Большин-

ство реципиентов погибли до появления признаков приживления КМ. В отдельных случаях приживления трансплантата КМ у пациентов развивались тяжелые иммуноконфликтные осложнения, также приводившие к летальному исходу. Эффективной ТКМ оказалась только при лечении больных с апластической анемией, имеющих сингенных доноров.

Второй период изучения ТКМ у человека (1965-1977)

HLA-типирование, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), методика борьбы с РТПХ, первые успешные аллогенные ТКМ, создание первого клинического протокола ТКМ

Этот исторический период характеризуется новой волной интереса к ТКМ, связанной с открытием законов гистосовместимости и расширением возможностей тканевого типирования.

О существовании лейкоцитарных антигенов было известно давно, с 1926 г. В 1958 г. Jean Dausset, один из основателей современной трансплантационной генетики, опубликовал классическую работу в журнале «Acta Haematologica» под названием «Iso-Leuco-Anticorps», в которой представил систему лейкоцитарных антигенов человека (Human Leukocyte Antigens — HLA) [17]. Тем не менее до середины 1960-х годов иммунологическому подбору доноров для ТКМ не уделяли серьезного внимания, хотя проблемы иммунологической совместимости донора и реципиента к этому времени уже обозначились совершенно четко. В 1956 г. была описана «вторичная болезнь» при ТКМ (впоследствии обозначенная как реакция «трансплантат против хозяина» — РТПХ) у животных [18]. В 1961 г. G. Mathe [19] описал РТПХ у человека. Чуть позже им же были полно представлены клиническая картина и патогистологические особенности «острой вторичной болезни» [20] и высказано предположение о необходимости посттрансплантационной иммуносупрессивной терапии. В 1971 г. G. Mathe привел разочаровывающие результаты 24 аллоТКМ от случайных доноров после подготовки реципиентов тотальным облучением: приживление трансплантата зарегистрировано в 17 наблюдениях, все больные имели РТПХ, 12 пациентов погибли от РТПХ. В конце 1960-х годов HLA-типирование донора и реципиента было признано обязательным. В 1968 г. впервые осуществлена успешная аллоТКМ от HLA-идентичного сиблинга ребенку с врожденным иммунодефицитом.

Большинство иммунологических правил, используемых при ТКМ, основано на экспериментальных открытиях и разработках конца 1960-х — начала 1970-х годов. Это были опыты на мышах (van Bekkum, Trentin) и собаках (E.D. Thomas, R. Storb) [21, 22]. Опираясь на эти правила, группа врачей под руководством E.D. Thomas с 1969 по 1973 г. выполнила около 50 аллоТКМ при апластической анемии и лейкозах. Приблизительно каждый третий больной пережил год после ТКМ, при этом сохранялся функционирующий трансплантат. Приобретенный опыт и некоторые обнадеживающие результаты аллоТКМ послужили основанием для разработки E.D. Thomas и его коллегами первого клинического протокола проведения ТКМ у пациентов с лейкозами и апластической анемией. Первая успешная неродственная аллогенная HLA-идентичная трансплантация выполнена в 1973 г. 5-летнему ребенку с тяжелым комбинированным иммунодефицитом.

Таким образом, ко времени разработки первого клинического протокола ТКМ E.D. Thomas, т. е. к началу 1970-х годов, были предварительно изучены и сформулированы методика достаточной иммуносупрессии реципиента для предупреждения отторжения трансплантата (тотальное облучение и циклофосфамид); возможность безопасной внутривенной инфузии большого количества костномозговых клеток; необходимость использования в качестве доноров костного мозга подобранных по HLA-системе сиблингов; методика дополнительной иммуносупрессии в течение 3 мес. после ТКМ для контроля течения РТПХ. Заявлена высокая эффективность сингенной пересадки КМ при апластической анемии. Высказано предположение о возможности разрушения остаточных лейкозных клеток реципиента иммунными лимфоидными клетками трансплантата.

В настоящее время подбор донора осуществляется по системе HLA. Белки HLA-системы вырабатываются под контролем гена главного комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex — МНС), локализуемого на хромосоме 6. HLA I класса (локусы A, B, C) имеются на поверхности всех клеток организма, HLA II класса (сублокусы DR, DP, DQ) — в основном на клетках иммунной системы, макрофагах, некоторых эпителиальных клетках. Чтобы сказать, что донор и реципиент HLA-совместимы, нужно установить совпадение по всем белкам I и II классов. При несовместимости по HLA I класса увеличивается риск отторжения трансплантата, при несовместимости по HLA II класса — риск развития РТПХ. Гены МНС наследуются как гаплотипы. Поэтому у пациента, имеющего сиблинга (родную сестру или брата), шанс на существование родственного HLA-совместимого донора составляет порядка 25 %.

Третий (современный) период изучения ТКМ у человека

В 1977 г. опубликованы результаты лечения первых 100 больных по новому протоколу E.D. Thomas. Приживление трансплантата зарегистрировано в 94 случаях, в течение первых 100 дней погибло 47 больных, у 31 пациента развился рецидив болезни. Ко времени завершения исследования под наблюдением оставалось 17 пациентов, ремиссия сохранялась у 13 из них [23]. Как уже упоминалось, первые ТКМ осуществлялись пациентам в терминальной стадии болезни. И тем более примечательно, что именно у этих больных была убедительно доказана ее эффективность.

С тех пор началась современная эра ТКМ — метода, антибиологического по своей сути и поэтому вносящего в лечение гемобластозов принципиально новые методы воздействия на опухоль (супервысокие дозы цитостатических агентов и феномен «трансплантат против лейкоза»).

Поскольку основными причинами неудачи лечения первых 100 больных по протоколу ТКМ E.D. Thomas оказались ранняя смертность и рецидивы гемобластозов, с конца 1970-х годов в большинстве центров ТКМ начали выполнять в ремиссии лейкоза, т. е. при минимальной опухолевой массе. Во многом были решены проблемы, связанные с выживанием больных после ТКМ. Они заключались в усовершенствовании антибиотической и заместительной терапии, лечения РТПХ, цитомегаловирусной (ЦМВ) интерстициальной пневмонии, веноокклюзионной болезни. С середины 1980-х годов опубликованы результаты ТКМ, проведенной больным

в ремиссии лейкозов. Результаты оказались весьма обнадеживающими. С этого времени ТКМ стала быстро распространяться как метод лечения в гематологии, и как результат, количество трансплантаций из года в год увеличивалось. К 1990 г. в мире всего было выполнено более 4000 ТКМ [24].

Принципиальным открытием, позволившим широко использовать и собственные (аутологичные) кроветворные клетки для восстановления гемопоэза, стала разработка методики сохранения их в жизнеспособном состоянии в течение длительного времени при низкой температуре. Криоконсервация дала возможность значительно увеличить контингент больных, которым может быть проведена высокодозная химиотерапия (ВХТ). Возможность восстановления кроветворения не только с помощью аутологичного КМ, но и при использовании крови была продемонстрирована в 1964 г. в эксперименте, а присутствие гематологических предшественников в периферической крови доказано в 1971 г. [25]. Эти наблюдения, а также появление методов автоматического лейкофереза привели в течение последующих десятилетий к широкому использованию периферической крови в качестве источника ГСК для аллогенной и, особенно, аутологичной трансплантации. В настоящее время стволовые клетки периферической крови (СКПК), полученные после стимуляции гранулоцитарными колониестимулирующими факторами (Г-КСФ), — наиболее часто используемый источник ГСК. После внедрения в широкую клиническую практику Г-КСФ (ленограстим, филграстим) было начато применение и дальнейшее изучение стимулированного КМ для трансплантации.

Чрезвычайно важным оказалось открытие возможности применения в качестве трансплантата пуповинной (плацентарной) крови (ПК), что значительно увеличило шанс обнаружения HLA-идентичного неродственного донора для больных, не имеющих сиблингов. Первая трансплантация ПК проведена в 1988 г. и привела к восстановлению гемопоэза у реципиента [26].

К настоящему времени в мире ежегодно выполняется несколько десятков тысяч трансплантаций ГСК из разных источников. Только в Европе число трансплантаций в год составляет более 30 000, из них аллогенных — более 12 000 (Европейский регистр трансплантации костного мозга — EBMT; неопубликованные данные). Для исключения терминологической путаницы при обсуждении любых вопросов трансплантации при гемобластозах мы будем употреблять термин «ТКМ» вне зависимости от того, какой источник ГСК использовался в качестве трансплантата.

По данным регистра CIBMTR, более половины аллоТКМ продолжает проводиться у больных острыми лейкозами и МДС, увеличилась доля трансплантаций от неродственного донора (до 40 %) и у пациентов в возрасте старше 40 лет (с 28 до 49 %) [27].

В **России** интерес к исследованию и использованию КМ возник довольно давно. Еще в 1927 г. М.И. Аринкин разработал метод извлечения КМ с помощью иглы, введенной в губчатую кость [28], а с 1938 г. им же предпринимались попытки лечения больных с анемией внутримышечными и подкожными введениями КМ [29].

В 1960-е годы в нескольких институтах гематологии России [29] использовали введение костномозговой взвеси от доноров при лечении пациентов с апластической анемией. Доноров подбирали по АВ0-антигенам.

Наиболее активно этим методом лечения пользовались в Кирове и Ленинграде. К 1967 г. в Ленинграде выполнено более 200 внутрикостных введений КМ, полученного, как правило, от неродственных доноров. К 1976 г. проведено около 700 подобных процедур. С 1974 г. трансплантат КМ с числом ядерных клеток $2-5 \times 10^9$ вводили внутривенно, хотя и в кровотоке пациентов в некоторых случаях регистрировалась временная циркуляция нейтрофилов донорского кариотипа [30].

Тем не менее достичь приживания трансплантата не удавалось даже при использовании HLA-идентичных доноров, поскольку цитостатической подготовки больные в то время не получали. При проведении лечения авторы рассчитывали на миелостимулирующее действие трансплантата. Первая отечественная панель для HLA-типирования в России разработана в 1972 г. в Ленинграде [29]. В 1975—1978 гг. силами Московского и Ленинградского институтов гематологии создана служба HLA-типирования.

Первая в стране трансплантация HLA-идентичного КМ была проведена больной с тяжелой апластической анемией 2 января 1975 г. в отделении острой лучевой патологии клиники Института биофизики, которым заведовал Александр Евгеньевич Баранов и где работала Светлана Георгиевна Пушкарева [31]. КМ для трансплантации был получен от HLA-идентичного родственного донора (родной брат). Режим кондиционирования заключался в использовании циклофосфида в дозе 200 мг/кг массы тела в сутки в течение 4 дней. Больная погибла на 21-й день от кандидозного сепсиса с признаками хорошего восстановления гемопоэза из клеток трансплантата — все метафазы в КМ были мужского донорского кариотипа. В 1979—1981 гг. проведено еще 3 ТКМ после подготовки циклофосфамидом и тотального облучения в дозе 1000 рад. Вторая трансплантация изогенного КМ была выполнена только 12 февраля 1979 г., т. е. через 4 года после первой, больному ОЛЛ. Необходимо отметить, что впервые в стране, а также в клинике Института биофизики был применен режим кондиционирования, включавший тотальное гамма-облучение в дозе 1000 рад за 1 сеанс. Восстановление гемопоэза после второй трансплантации наступило драматически быстро, тяжелых химиолучевых осложнений не было, получена полная клинико-гематологическая ремиссия, которая продолжалась, к сожалению, только 4 мес. Этот первый успешный опыт гамма-терапевтического облучения позволил ввести его в режимы кондиционирования в нашей стране.

С середины 1980-х годов в двух институтах г. Москвы ТКМ выполнялись довольно регулярно, хотя количество их было невелико. К 1992 г. в Гематологическом научном центре РАМН (ГНЦ РАМН) было проведено 30 аллоТКМ при лейкозах и апластической анемии [32], в клинике Института биофизики — 38 аллоТКМ у больных гемобластозами и у 13 пострадавших в аварии на Чернобыльской АЭС [33]. Первая по-настоящему успешная аллоТКМ осуществлена в 1985 г. — пациентка не только перенесла ТКМ, но и остается под наблюдением в полной ремиссии острого лейкоза более 25 лет.

С начала 1990-х годов в России стало увеличиваться количество медицинских учреждений, в которых осуществляется трансплантация. ТКМ стали проводить как взрослым, так и детям. Всего в России к 1999 г. было выполнено более 200 аллоТКМ. Отмечался дальнейший

рост ежегодного числа ТКМ. Отчетливо прослеживались приоритетные направления в работе конкретных центров. Так, в клинике Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова и ФГБУ «Республиканская детская клиническая больница МЗСР РФ» (РДКБ) это проведение неродственных ТКМ у взрослых и детей; в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН — гаплоидентичные ТКМ у детей и ТКМ после режимов кондиционирования, включающих тотальное облучение, у взрослых; в ФГБУ ГНЦ МЗСР РФ — ТКМ при острых лейкозах и исследование минимальной остаточной болезни. В 2009 г. в 8 российских центрах, по данным ЕВМТ, было выполнено 187 аллоТКМ, из них в клинике Университета им. И.П. Павлова в Санкт-Петербурге у детей, подростков и взрослых — 94, в РДКБ — 58 (дети), в ФГБУ ГНЦ — 15 (взрослые), в РОНЦ им. Н.Н. Блохина — 8 (6 у взрослых и 2 у детей), у взрослых в г. Екатеринбурге (Областная клиническая больница № 1) — 5, в г. Новосибирске (Институт клинической иммунологии СО РАМН) — 3, в двух центрах в г. Москве (РНМХЦ им. Н.И. Пирогова и ФБУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко») — 4.

Конечно, эти цифры невелики по сравнению с тысячами ТКМ, выполненных в мире, но надеемся, они будут только увеличиваться. Как бы хорошо ни была разработана и описана технология какого-либо метода лечения, для его успешного выполнения надо иметь собственный опыт. Вначале всегда требуется человек или группа людей, верящие в целесообразность и полезность работы, которую они делают. Так люди заражают своим интересом окружающих, формируют увлеченный и обученный коллектив. Такие коллективы у нас есть. На их основе создаются новые центры. С 2012 г. начал функционировать крупный Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (детская и подростковая ТКМ). Расширяются возможности уже существующих центров, осваиваются новые виды трансплантации, режимов кондиционирования и источники ГСК.

Сегодня аллоТКМ — это метод лечения с помощью трансплантации ГСК, полученных от HLA-подходящего донора. Противоопухолевый эффект осуществляется кроме цитостатического воздействия иммуноактивными клетками трансплантата (эффект «трансплантат против опухоли»). Проведение ТКМ состоит из нескольких последовательных этапов, важным из которых служит собственно переливание гемопоэтического материала пациенту.

Основные характеристики ТКМ как метода лечения

Этапы выполнения ТКМ:

- установление показаний к ТКМ;
- выбор донора и получение трансплантата;
- выбор режима цитостатического воздействия для подготовки к трансплантации ГСК (режим кондиционирования) и его выполнение;
- переливание трансплантата (минуты или часы);
- ведение больного в период до восстановления гемопоэза (недели) — борьба с осложнениями режима подготовки, острой РТПХ, инфекцией и кровоточивостью;
- ведение больного в период до восстановления иммунной системы и стабилизации проявлений им-

мунного конфликта (месяцы) — лечение хронической РТПХ, борьба с инфекцией;

- мониторинг отдаленных результатов (годы).

В табл. 1 более подробно представлены некоторые характеристики аллоТКМ как метода лечения.

Таблица 1. Характеристика трансплантации костного мозга

Параметр	Аллогенная ТКМ
Источник ГСК	Донорские ГСК (КМ, СКПК, ПК) Донор может быть родственный : ● HLA-совместимый сиблинг, в т. ч. сингенный ● HLA-частично совместимый или гаплоидентичный или неродственный : ● HLA-совместимый ● HLA-частично совместимый
Режим подготовки	Цитостатическая (химио/химиолучевая) противоопухолевая терапия Иммуносупрессивная терапия, позволяющая приживление трансплантата
Посттрансплантационная терапия	Инфузионная терапия, противорвотные, противомикробные и противовирусные препараты, компоненты крови, ростовые факторы, иммуноглобулины Профилактика РТПХ
Риск инфекций	Высокий. Опасность тяжелых инфекций сохраняется в течение месяцев и лет
Основные осложнения и риски	Токсичность режима подготовки Рецидив/прогрессирование опухоли РТПХ Иммуносупрессия
Летальность в связи с ТКМ	10–35% в зависимости от диагноза, статуса больного и донора

В табл. 2 представлена информация о **показаниях к аллоТКМ** в программе лечения пациентов с гемобластомами и другими заболеваниями (ЕВМТ, 2010) [34].

Показания определяются следующим образом.

- Стандартные («Станд.») — трансплантацию признают стандартом ведения больного в случаях, когда результаты ее использования (на определенном этапе болезни у пациентов с указанными факторами риска) превосходят получаемые другими методами лечения. Так, например, проведение аллоТКМ показано в первой ремиссии ряда гемобластозов у пациентов с плохим прогнозом. Иногда трансплантация необходима при недостаточной эффективности медикаментозного лечения, например при терапии ХМЛ иматинибом. Лечение может быть выполнено в любом специализированном центре, имеющем опыт работы с ГСК.
- Клинические («Клин.») — трансплантация считается возможным методом лечения конкретного пациента, но требуется внимательная оценка и обсуждение с больным ее рисков и преимуществ с учетом степени совместимости донора, режима кондиционирования. Например, при ММ аллоТКМ признается единственным излечивающим методом, но ее выполнение сопровождается высоким риском серьезных осложнений и летальности. То же можно сказать и о выполнении гаплоидентичной ТКМ при МДС или во второй ремиссии ОЛЛ. Лечение может выполняться только в центрах, имеющих особую инфраструктуру и большой опыт проведения трансплантаций.
- Исследовательские («Иссл.») — недостаточно данных для оценки эффективности трансплантации в этих клинических ситуациях. Например, продолжают исследования для определения роли аллоТКМ в лечении лимфом.

Таблица 2. Показания к аллогенной трансплантации ГСК у взрослых

Заболевание	Фаза болезни	Показания в зависимости от типа донора		
		Совместимый сиблинг	Совместимый неродственный донор	Не полностью совместимый донор
ОМЛ	ПР1 (низкий риск)	Клин.	Иssl.	Нет
	ПР1 (промежуточный риск)	Станд.	Клин.	Иssl.
	ПР1 (высокий риск)	Станд.	Станд.	Клин.
	ПР2	Станд.	Станд.	Клин.
	ПР3, начало рецидива	Станд.	Клин.	Иssl.
	М3, молекулярная персистенция	Станд.	Клин.	Нет
	М3, молекулярная ПР2	Станд.	Клин.	Нет
Рецидив или рефрактерность	Клин.	Иssl.	Иssl.	
ОЛЛ	ПР1 (стандартный/промежуточный риск)	Иssl.	Нет	Нет
	ПР1 (высокий риск)	Станд.	Станд.	Клин.
	ПР2, начало рецидива	Станд.	Станд.	Клин.
	Рецидив или рефрактерность	Клин.	Иssl.	Иssl.
ХМЛ	1-я хроническая фаза, неудача иматиниба	Станд.	Станд.	Клин.
	Все другие, кроме бластного криза	Станд.	Станд.	Клин.
	Бластный криз	Клин.	Клин.	Клин.
Миелопролиферативные опухоли		Станд.	Станд.	Иssl.
МДС	РА, РАИБ, РАИБт	Станд.	Станд.	Клин.
	втОМЛ в ПР1, ПР2	Станд.	Станд.	Клин.
	Более поздние стадии	Станд.	Клин.	Иssl.
ХЛЛ	Высокий риск	Станд.	Станд.	Иssl.
Неходжкинские лимфомы				
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	ПР1 (высокий риск)	Нет	Нет	Нет
	ХЧ-рц, ≥ ПР2	Клин.	Клин.	Нет
	Рефрактерность	Иssl.	Иssl.	Нет
Лимфома из клеток зоны мантии	ПР1	Клин.	Иssl.	Нет
	ХЧ-рц, ≥ ПР2	Клин.	Иssl.	Нет
	Рефрактерность	Иssl.	Иssl.	Нет
Лимфобластная и лимфома Беркитта	ПР1	Клин.	Клин.	Нет
	ХЧ-рц, ≥ ПР2	Клин.	Клин.	Нет
	Рефрактерность	Иssl.	Иssl.	Нет
Фолликулярная лимфома	ПР1 (высокий риск)	Нет	Нет	Нет
	ХЧ-рц, ≥ ПР2	Клин.	Клин.	Иssl.
	Рефрактерность	Иssl.	Клин.	Иssl.
Т-клеточные неходжкинские лимфомы	ПР1	Клин.	Иssl.	Нет
	ХЧ-рц, ≥ ПР2	Клин.	Клин.	Нет
	Рефрактерность	Иssl.	Иssl.	Нет
Лимфома Ходжкина	ПР1	Нет	Нет	Нет
	ХЧ-рц, ≥ ПР2	Клин.	Клин.	Клин.
	Рефрактерность	Иssl.	Иssl.	Нет
Лимфома Ходжкина (нодулярный склероз, лимфоидное преобладание)	ПР1	Нет	Нет	Нет
	ХЧ-рц, ≥ ПР2	Нет	Нет	Нет
	Рефрактерность	Нет	Нет	Нет
Множественная миелома Амилоидоз		Клин.	Клин.	Нет
Тяжелая апластическая анемия	Впервые выявленная	Станд.	Клин.	Нет
	Рецидив/рефрактерность	Станд.	Станд./рефрактерность	Клин.
Пароксизмальная ночная гемоглинурия		Станд.	Клин.	Клин.
Солидные опухоли				
Рак молочной железы	Метастатический отвечающий	Иssl.	Иssl.	Нет
Рак яичников	Платино-чувствительный, рецидив	Иssl.	Нет	Нет
Рак почки	Метастатический	Клин.	Клин.	Нет
Саркома мягких тканей	Метастатический отвечающий	Иssl.	Нет	Нет
Аутоиммунные заболевания				
Иммунная цитопения		Клин.	Иssl.	Иssl.
СКВ, склеродермия		Иssl.	Нет	Нет
Ревматоидный артрит, болезнь Крона, рассеянный склероз		Нет	Нет	Нет

втОМЛ — вторичный острый миелоидный лейкоз; ПР — полная ремиссия (первая, вторая, третья); РА — рефрактерная анемия; РАИБ — рефрактерная анемия с избытком бластов; РАИБт — рефрактерная анемия с избытком бластов в стадии трансформации в острый лейкоз; СКВ — системная красная волчанка; ХЧ-рц — химиочувствительный рецидив.

- Не рекомендуется («Нет») — трансплантация не показана (обычно на ранних стадиях заболевания с хорошим прогнозом при стандартной химиотерапии и в ситуациях, когда поздняя стадия болезни или плохой соматический статус пациента делают шанс успеха ТКМ чрезвычайно малым). Так, при лимфомах в первой ремиссии проведение ТКМ не рекомендуется из-за высоких рисков и недоказанности преимуществ.

После определения показаний проводится оценка состояния пациента на предмет возможности выполнения ТКМ. Решающее значение имеет позиция конкретного трансплантационного центра. Однако существует ряд стандартных критериев отбора больных для трансплантации [35]. Обычно пациент должен иметь удовлетворительные функции жизненно важных органов и систем:

- почек (уровень креатинина $> 0,25$ ммоль/л, клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин);
- печени (уровень билирубина сыворотки < 3 мг/дл);
- легких ($PaO_2 > 70$ мм рт. ст. без ингаляции кислорода, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду $> 55\%$);
- сердца (фракция выброса левого желудочка $\geq 40-45\%$).

На момент ТКМ у больного не должно быть признаков активной инфекции, а его соматический статус должен расцениваться как удовлетворительный (например, по индексу Карновского $\geq 70\%$). Стандартно исключаются пациенты в фазе развернутого рецидива гемобластоза, а также при наличии рефрактерности к переливанию тромбоцитов.

Для пациентов, нуждающихся в аллоТКМ, но не имеющих HLA-совместимых сиблингов, необходим поиск неродственного донора. Существуют международные и национальные регистры типированных доноров-волонтеров и HLA-типированной ПК, но поиск в них подходящего образца обычно занимает несколько месяцев. Поэтому крайне важно, чтобы при установлении больному диагноза гемобластоза, в программу лечения которого может входить аллоТКМ (например, ОМЛ), сразу было проведено HLA-типирование у пациента, его родных братьев и сестер. При отсутствии HLA-совместимого родственного донора необходимо начать поиск неродственного. До настоящего времени отсутствие совместимого донора служит основным ограничением для выполнения аллоТКМ.

После того как осуществлен подбор донора, решается вопрос об источнике ГСК, который будет использован для трансплантации больному. По сравнению с ТКМ при использовании в качестве трансплантата СКПК восстановление гемопоэза происходит быстрее, но вероятность РТПХ при этом варианте трансплантации выше. Наиболее медленное восстановление кроветворения наблюдается при трансплантации ПК, но и вероятность РТПХ при этом варианте трансплантации наименьшая, что позволяет использовать частично совместимый трансплантат. Количество ГСК, необходимое для выполнения ТКМ, зависит от вида операции и типа источника ГСК. При любом источнике ГСК лечение имеет тем меньше осложнений, чем большее количество клеток переливается реципиенту.

Выбор и выполнение режима кондиционирования — важный этап аллоТКМ.

Режим подготовки к аллоТКМ используется с целью создать оптимальные условия для приживления донорских ГСК. Интенсивность кондиционирования определяется двумя основными характеристиками: миелосупрессией (миелоаблативность режима) и иммуносупрессией. Кондиционирование может быть обеспечено только цитостатическими препаратами (циклофосфамид, бусульфан, мелфалан и др.) либо включить тотальное облучение.

Кондиционирование может быть миелоаблативным, т. е. максимально разрушающим не только опухоль, но и КМ больного. При немиелоаблативных режимах кондиционирования делается расчет на эффект «трансплантат против опухоли». Исторически режим кондиционирования считался миелоаблативным, если цитостатическое воздействие было аналогичным режиму подготовки, включающему тотальное облучение в дозе 10 Гр за одну фракцию (1 Гр = 100 рад).

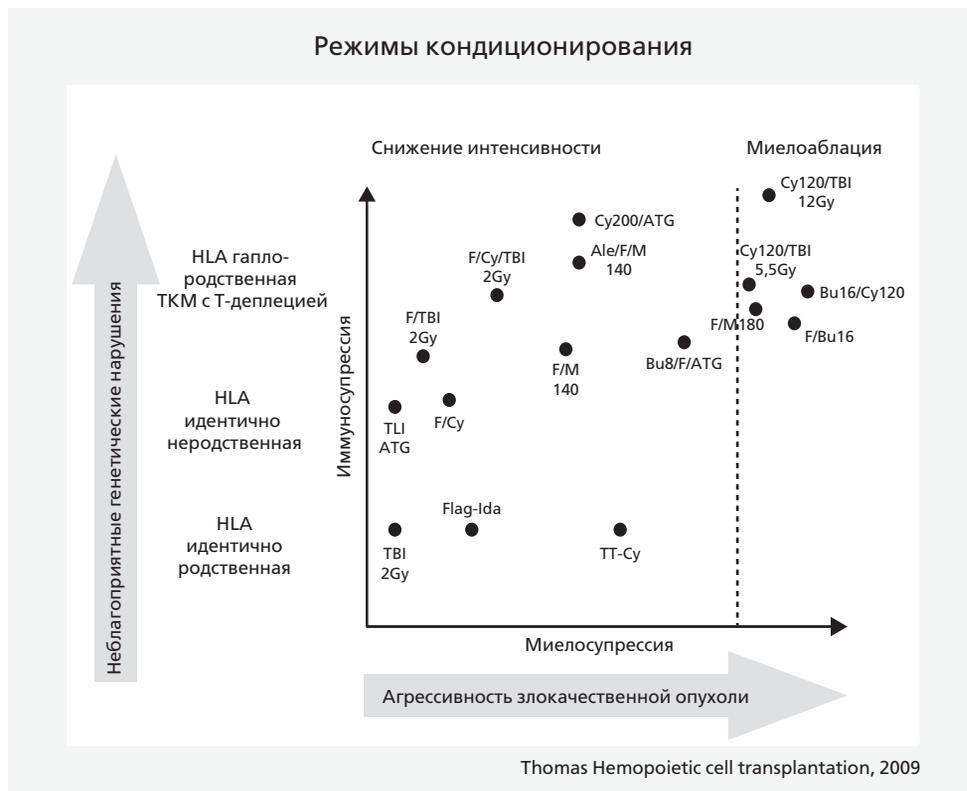
В настоящее время миелоаблативность подразумевает цитостатическое воздействие, вызывающее (без переливания ГСК) аплазию КМ с развитием агранулоцитоза продолжительностью более 28 дней [36]. Классическим и наиболее распространенным миелоаблативным режимом считается тотальное облучение в дозе 12 Гр за 6 фракций + циклофосфамид 120 мг/кг и бусульфан 16 мг/кг.

Режимы кондиционирования характеризуются не только миелосупрессивным, но и, что очень важно, иммуносупрессивным воздействием на организм (рис. 1) [37].

Как уже упоминалось, аллоТКМ принципиально отличается от ВХТ и аутоТКМ тем, что противоопухолевый эффект достигается не только за счет предшествующей химиолучевой терапии, но и за счет иммунологического механизма «трансплантат против опухоли» (Т-лимфоциты донора, присутствующие в трансплантате, распознают опухолевые клетки больного как чужие и разрушают их). Это позволяет использовать в качестве режима подготовки при аллоТКМ не только миелоаблативные, обладающие значительной степенью органной токсичности, но и немиелоаблативные режимы подготовки. Такая подготовка субъективно легче переносится больными, она обладает меньшей органной токсичностью, что особенно важно для пациентов пожилого возраста или имеющих сопутствующую патологию, и в то же время содержит иммунодепрессанты, способные обеспечить приживление трансплантата.

После такой трансплантации может образоваться неполная химера. О смешанном химеризме говорят при персистенции более 2,5% клеток реципиента. Можно выделить так называемый низкоуровневый смешанный химеризм, когда уровень донорских клеток более 90%, и высокоуровневый, когда этот показатель менее 90% [38]. Персистенция даже низкоуровневого химеризма при гемобластозах связана с высоким риском рецидива. АллоТКМ после немиелоаблативной подготовки выполняется с конца 1990-х годов и наиболее часто используется при лечении ММ, ХЛЛ, индолентных НХЛ. При применении немиелоаблативных режимов (особенно при острых лейкозах в ремиссии и МДС) снижение интенсивности кондиционирования приводит к возрастанию риска рецидива, что обусловило их использование преимущественно в группе пациентов, имеющих противопоказания к миелоаблативной подготовке. Для поддержания эффекта «трансплантат против опухоли» в течение нескольких

Рис. 1. Интенсивность режимов кондиционирования [37]
 Ale — алемтузумаб; ATG — анти-тимоцитарный глобулин; Bu8 — бусульфан 8 мг/кг; Bu16 — бусульфан 16 мг/кг; Cy — циклофосфамид; Cy120 — циклофосфамид 120 мг/кг; Cy200 — циклофосфамид 200 мг/кг; F — флударабин; Flag-Ida — флударабин + цитарабин + идарубицин + Г-КСФ; M — мелфалан; M 140 — мелфалан 140 мг/м²; M 180 — мелфалан 180 мг/м²; Gy — Грей; TBI — тотальное облучение; TLI — тотальное лимфоидное облучение; TT — тиотепа.



месяцев после ТКМ пациенту могут выполняться дополнительные инфузии донорских лимфоцитов.

В последнее время в экспериментах на животных и в клинической практике получены обнадеживающие результаты при использовании миелоаблативных режимов сниженной интенсивности. Примером могут служить современные режимы подготовки на основе тотального облучения в промежуточных дозах 5,5–8 Гр или мелфалана в дозе 180 мг/м² в комбинации с другими цитостатическими препаратами и средствами, вызывающими иммуносупрессию. Попытка сочетать преимущества миелоаблативных (реже рецидивы) и немиелоаблативных (низкая летальность) режимов особенно актуальна для больных с сопутствующей патологией.

При любом режиме кондиционирования при аллоТКМ пациент получает препараты для **профилактики РТПХ** (чаще всего циклоспорин с метотрексатом или микофенолата мофетил).

Ведение больного в период до восстановления гемопоза, т. е. в первые недели после ТКМ, сопряжено с такими проблемами, как токсичность режима подготовки, осложнения цитопении и иммуносупрессии (инфекции, геморрагический синдром) [20], острая РТПХ [40, 41].

Органная токсичность режимов кондиционирования — дозолимитирующая составляющая цитостатического воздействия и нуждается в максимальной профилактике там, где это возможно.

Наиболее частым осложнением бывает постцитостатическое поражение слизистых оболочек ЖКТ. При развитии орофарингеального мукозита поражение может распространяться на область надгортанника и требовать интубации. Энтеропатия (интестинальный мукозит), к проявлениям которой относятся тошнота, схваткообразная боль в животе, диарея, в ряде случаев может потребовать парентерального питания.

Потенциально фатальным осложнением считается синдром синусоидальной обструкции (поражение печеночных синусоид, приводящее к нарушению

внутрипеченочного кровообращения и повреждению центрoлобулярных гепатоцитов). Прежнее название синдрома — веноокклюзионная болезнь печени. Клинически проявляется болезненной гепатомегалией, желтухой, прибавкой массы тела, задержкой жидкости; в тяжелых случаях может возникнуть почечная и дыхательная недостаточность, рефрактерность к переливаниям тромбоцитов. Этот синдром провоцируется режимом подготовки. К факторам риска относятся хронические заболевания печени и присутствие аллеля C282Y гена гемохроматоза [42]. Часто выбор режима кондиционирования осуществляется с учетом группы риска по этому серьезному осложнению (исключение циклофосфамида, использование немиелоаблативных режимов кондиционирования).

Чрезвычайно тяжелыми осложнениями считаются поражения легких, связанные с аллоТКМ, которые могут возникнуть в течение 4 мес. после трансплантации. При развитии интерстициального пневмонита смертность превышает 60%. Среди факторов риска — использование тотального облучения в режимах кондиционирования и развитие острой РТПХ (повреждение легочной ткани донорскими лимфоцитами и фактором некроза опухолей- α).

Острая РТПХ — частое и грозное осложнение аллоТКМ (иммунные клетки трансплантата распознают реципиента как чужого и вызывают повреждение тканей и органов). Основной фактор риска возникновения — неполная HLA-совместимость больного и донора, но РТПХ может развиваться и при полной HLA-совместимости. Кроме антигенов МНС существует система так называемых minor histocompatibility antigens. Они пока не учитываются при подборе донора для трансплантации, но несовпадение по минорным антигенам оказывает свое влияние на развитие РТПХ и эффекта «трансплантат против опухоли». Риск РТПХ уменьшается путем профилактики этого осложнения в течение нескольких месяцев после ТКМ. К проявлениям острой РТПХ относятся очень мелкая макулопапулезная сыпь (стопы, ладони или лицо, может быть генерализованной), тошнота, рвота, боль в

животе, диарея (до кровавого поноса), желтуха. Возникновение РТПХ и ее лечение средствами, вызывающими иммуносупрессию, приводит к углублению иммунодефицита и развитию тяжелых инфекционных осложнений, в ряде случаев фатальных.

Развитие инфекционных осложнений на фоне нейтропении и иммуносупрессии происходит также из-за повреждения кожи и слизистых оболочек в результате кондиционирования и необходимости использования внутривенных катетеров. Профилактические режимы ведения больного [43] и отработанные схемы лечения инфекций позволяют достаточно успешно бороться с такими осложнениями ТКМ.

Геморрагический синдром может достаточно эффективно контролироваться заместительной трансфузионной терапией. Основные правила приготовления компонентов крови включают получение тромбоконцентратов от одного донора, использование обедненных лейкоцитами продуктов крови, обязательное облучение их в дозе 25 Гр, наличие ЦМВ-отрицательных доноров для ЦМВ-отрицательных пациентов. По возможности следует применять вирус-инактивированные продукты крови. В случае возникновения аллоиммунизации необходимо осуществлять подбор доноров компонентов крови по HLA-системе. Оптимизация гемотрансфузионной поддерживающей терапии считается важным фактором успеха ТКМ.

Уже после стабильного восстановления гемопоэза и установления донорского кроветворения в течение многих месяцев больной будет нуждаться в наблюдении, вплоть **до восстановления иммунной системы и полной стабилизации проявлений иммунного конфликта.**

К одному из угрожающих жизни осложнений аллоТКМ относится ЦМВ-пневмония, которая в настоящее время стала достаточно редким событием благодаря ПЦР-мониторированию активации вируса, позволяющему диагностировать ЦМВ-инфекцию на субклинической стадии.

Наиболее значимый клинический синдром, влияющий на динамику всего позднего посттрансплантационного периода, — хроническая РТПХ [44, 45]. Риск ее возникновения увеличивается при использовании СКПК в качестве трансплантата, трансплантации от неродственного донора, а также у реципиентов и доноров в старших возрастных группах. Хроническая РТПХ сопровождается развитием иммунодефицита, цитопений, может вызывать синдром Шегрена, бронхолиты, стриктуры пищевода, холестаза, приводит к значительному дефициту массы тела. Необходимая в таких случаях иногда многолетняя непрерывная терапия кортикостероидами, в свою очередь, может осложняться остеопорозом, асептическими некрозами костей, иммунодефицитом со вторичными инфекциями (при тяжелой гипогаммаглобулинемии показано регулярное введение внутривенного иммуноглобулина).

Оценка отдаленных результатов и мониторинг отдаленных осложнений ТКМ требует многолетнего наблюдения за больным [39]. Кроме оценки статуса пациента по основному заболеванию и РТПХ проводятся регулярные обследования для выявления и своевременной коррекции осложнений со стороны других органов и систем. У большинства женщин после аллоТКМ отсутствует овуляция (гормональная супрессия овуляции перед трансплан-

тацией способствует ее восстановлению после ТКМ). У мужчин наблюдается аспермия. У пациентов молодого возраста вероятно восстановление фертильности. Кроме того, возможна криоконсервация ооцитов и спермы до ТКМ. После аллоТКМ увеличивается частота вторичных опухолей (кожи, полости рта, мозга, щитовидной железы, костей). Пациенты, пережившие аллоТКМ, должны избегать курения (дополнительный канцерогенный фактор) и тщательно наблюдаться для ранней диагностики вторичной опухоли.

Большинство пациентов, переживших аллогенную трансплантацию и не имеющих рецидива опухоли, здоровы и ведут активный образ жизни.

РЕЗУЛЬТАТЫ АЛЛОГЕННОЙ ТКМ

Целью выполнения аллоТКМ в отличие от многих других методов лечения гемобластозов обычно служит излечение больного. Результаты аллоТКМ всегда рассматриваются именно через призму этого положения, т. е. возможности излечения. Рецидив заболевания относят к неудачам наряду с отторжением донорского трансплантата или смертью больного по причинам, связанным с ТКМ. Основным показателем эффективности аллоТКМ служит безрецидивная выживаемость.

Таким образом, каждый из этапов проведения ТКМ имеет свои особенности у конкретного пациента. Разнообразное сочетание этих особенностей и влияет в конечном счете на исход аллоТКМ. Становится понятно, что даже при одной нозологической форме заболевания у разных индивидуумов результаты лечения будут отличаться. В терапии разных вариантов гемобластозов роль аллоТКМ также неодинакова.

- АллоТКМ может быть единственным потенциально излечивающим методом, т. е. излечение невозможно никакими другими видами лечения. Например, у пациентов с ХЛЛ и ММ максимальный эффект аллоТКМ (излечение) практически не воспроизводится ни с помощью стандартной химиотерапии, ни ВХТ. Частота излечения при разных нозологических формах может сильно варьировать. В первой хронической фазе ХМЛ до эры иматиниба раннее выполнение родственной идентичной аллоТКМ позволяло вылечить 70–80 % больных [46]. Эффективность аллоТКМ при ММ значительно ниже и позволяет излечить только $1/3$ пациентов [47].
- АллоТКМ может принципиально изменить исход заболевания по сравнению с химиотерапией, ВХТ и аутоТКМ. Например, у больных ОМЛ в первой полной ремиссии аллоТКМ представляется наиболее эффективным способом ее консолидации. Безрецидивная 4-летняя выживаемость повышается с 42 до 52 %, ($p = 0,044$), а при неблагоприятном цитогенетическом прогнозе — с 18,4 до 43,4 % [48].
- В некоторых ситуациях аллоТКМ бывает единственным шансом для пациента на относительно длительную жизнь. Например, ее выполнение в случаях раннего рецидива ОМЛ может увеличить безрецидивную 2-летнюю выживаемость с 10 до 40 % по сравнению с химиотерапией [49]. Также аллоТКМ может оказаться эффективной при рецидивах НХЛ после аутоТКМ [50].

Именно показатели безрецидивной выживаемости, т. е. срок полной ремиссии, лежат в основе включения

аллоТКМ в программы лечения. При ОМЛ аллоТКМ обладает наибольшей эффективностью в первой ремиссии (безрецидивная 3-летняя выживаемость для совместимых родственных аллоТКМ составила 50–70 %, для неродственных при ОМЛ неблагоприятного прогноза — 30–40 %) [51]. В более поздних стадиях ОМЛ аллоТКМ обладает меньшей эффективностью: для совместимых родственных ТКМ, выполненных во второй ремиссии, или при первичной рефрактерности безрецидивная выживаемость составляет 10–30 и 5–15 % соответственно [52]. Для неродственных ТКМ, проведенных позднее первой ремиссии, 3-летняя безрецидивная выживаемость также находится в пределах 10–30 % [51, 52]. Совершенствование подбора доноров КМ, методов сопроводительной терапии привело к повышению безопасности проведения неродственных аллоТКМ и, как следствие, к рекомендациям более раннего выполнения аллоТКМ (например, при ОМЛ) [53].

Летальность, связанная с аллоТКМ

Хотя аллоТКМ потенциально способна излечить или значительно продлить жизнь многим пациентам с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей, этот вид лечения связан с большой токсичностью и смертностью. Опасения гематологов, обусловленные риском посттрансплантационной летальности (ПТЛ), до настоящего времени ограничивают использование данного высокоэффективного метода лечения у больных с хорошим прогнозом.

Несмотря на снижение показателей ПТЛ на 1 год (с 50 % в 1970–1979 гг. до 15 % в 2002–2006 гг. для HLA-идентичных родственных аллоТКМ) [54], она остается клинически значимой. При неродственной трансплантации показатели ПТЛ выше, а частота рецидивов ниже, чем при HLA-идентичной родственной аллоТКМ [55]. Структура причин летальности при родственных и неродственных аллоТКМ аналогична: преобладают рецидивы (41 и 34 % соответственно), далее следуют инфекции (17 и 20 %), РТПХ (13 и 14 %) и органная токсичность (по 10 %) [54].

По данным Leukemia Groups Европейского трансплантационного онкологического регистра EORTC, ПТЛ составила 17,4 % [48]. Однако этот показатель может значительно возрастать в зависимости от состояния пациента, возраста, стадии болезни, качества подбора донора КМ (HLA-типирования), опыта работы отделения и т. д. Своевременный и правильный отбор пациентов для ТКМ и выполнение этого вида лечения на современном технологическом уровне делают аллоТКМ более безопасной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История медицины полна примерами того, как новые технологии улучшают клинические результаты. И один из таких примеров — трансплантация костного мозга. К настоящему времени в мире имеется полувековой опыт изучения и использования ТКМ. Но, как ни странно, по мере накопления знаний все отчетливее становится понимание того, что наши представления о механизмах взаимодействия лекарственных средств, организма и трансплантата находятся в начальной стадии, а область применения ТКМ при большинстве гемобластозов до сих пор остается плохо определенной. Проводимые исследования, в т. ч. по разработке новых режимов кондиционирования,

изучению ГСК и РТПХ, дальнейшему совершенствованию сопроводительной терапии, несомненно, будут способствовать улучшению результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Santos G. History of bone marrow transplantation. Clin. Haematol. 1983; 12: 611–39.
2. Баранов А.Е. Вступительное слово. Проблемы трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови. М., 1999: 5–6.
3. Пушкарева С.Г. Исторические аспекты трансплантации аллогенного костного мозга. Проблемы трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови. М.: Реквест-ТКМ, 1999: 7–12.
4. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: Медицинское информационное агентство, 2003: 18–23.
5. Morrison M., Samwack A.A. Intramedullary (sternal) transfusion of human bone marrow. JAMA 1940; 115: 1708–11.
6. Tagliacozzi G. De curtorum chirurgia per insitionem. Venice: Gaspare Bindoni the Younger, 1597. Augustus C. Long Health Sciences Library, Archives & Special Collections, Jerome P. Webster Library of Plastic Surgery.
7. Jacobson L.O., Marks E.K., Gaston E.O. Effect of spleen protection on mortality following x-irradiation. J. Lab. Clin. Med. 1949; 34: 1538–43.
8. Lorenz E., Uphoff D.E., Reid T.R. et al. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injection. J. Nat. Cancer Inst. 1955; 12: 1023.
9. Congdon C.C. Disturbing our settled ways by new inventions. Exp. Hemat. 1972; 22(9).
10. Talbot T.R., Elson L.A. Protection of august rats against lethal doses of a dimethyl homologue of myeleran by isologous bone marrow. Nature 1958; 181: 491.
11. Santos G. Effect of syngeneic and allogeneic marrow transfusions on cyclophosphamide-induced lethality in the rat. Exp. Haemat. 1966; 10(8).
12. Thomas E.D., Lochte H.L. Jr., Lu W.C., Ferrebee J.W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N. Engl. J. Med. 1957; 257: 491.
13. Thomas E.D., Lochte H.L. Jr., Caanon J.H. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. J. Clin. Invest. 1959; 38: 1709–16.
14. Beard A.G., Barnhard H.J., Ross S.W. Acute leukemia treated by irradiation and marrow transplant. J. Pediat. 1959; 55.
15. Beilby J.O., Cade I.S., Jelliffe A.M. et al. Prolonged survival of a bone-marrow graft resulting in a blood-group chimera. BMJ 1960; 1: 96.
16. Mathe G., Amiel H., Scharzenberg L. et al. Adoptive immunotherapy of acute leukemia: experimental and clinical results. Cancer Res. 1965; 25: 1525–31.
17. Dausset J. Iso-Leuco-Anticorps. Acta Haematol. (Basel) 1958; 20: 156–66.
18. Barnes D.W., Loulit J.F. Book Reviews. Nature 1956; 177: 452.
19. Mathe G. Secondary syndrome: a stumbling block in the treatment of leukemia by whole-body irradiation and transfusion of allogenic hematopoietic cell. In: Diagnosis and Treatment of Acute Radiation Injury. Geneva: WHO, 1961: 191.
20. Mathe G. Bone marrow transplantation. In: Human Transplantation. Ed. by F.T. Rappaport, J. Dausset. New York: Grune Stratton, 1968: 284.
21. Storb R., Epstein R.B., Thomas E.D. et al. Marrow grafts bay combined marrow and leukocyte infusions in unrelated dogs selected bay gisticompatibility typing. Transplantation 1968; 6: 587–93.
22. Storb R., Rudolph R.H., Thomas E.D. et al. Marrow grafts between canine siblings matched bay serotyping and mixed leukocyte culture. J. Clin. Invest. 1971; 50: 1272–5.
23. Thomas E.D., Buckner C.D., Banaji M. et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation and allogenic bone marrow transplantation. Blood 1977; 49: 511–33.
24. Ferrara J.L.M., Deeg H.J. Graft versus host disease. N. Engl. J. Med. 1991; 324: 667.
25. Korbling M., Freireich E.J. Twenty-five years of peripheral blood stem cell transplantation. Blood 2011; 117: 6411–6.
26. Gluckman E. History of cord blood transplantation. BMT 2009; 44: 621–6.
27. Appelbaum F.R., Forman S. J., Negrin R.S., Blume K.G. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th edn. Malden: Blackwell Publishing Ltd., 2009: 15–9.
28. Журавлев В.А., Сведенцев Е.П., Сухоруков В.П. Трансфузиологические операции. М., 1985.
29. Абдулкадыров К.М., Шабалин В.Н. Трансплантация костного мозга. Л.: Медицина, 1976.
30. Любимова Л.С., Порешина Л.П. Материалы симпозиума по эффективности трансплантации костного мозга в клинике, актуальным вопросам гематологии и трансфузиологии. Ташкент, 1973: 25–7.
31. Баранов А.Е., Гуськова А.К., Калюта Б.А. Трансплантация костного мозга, подобранного по HLA и MLC антигенами, больной апластической анемией. Probl. hematol. 1975; 20(12): 28–32.
32. Шпакова А.П., Булычева Т.И., Дронова В.М. Результаты определения совместимости в реакции MLC больных гемобластомами при трансплантации костного мозга от HLA-идентичных сибсов. Гематол. и трансфузиол. 1993; 5: 17–20.

- 33.** Баранов А.Е., Гейл Р.П., Гуськова А.К. и др. Трансплантация костного мозга после общего облучения у пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС. Гематол. и трансфузиол. 1989; 3: 3–16.
- 34.** Haematopoietic Stem Cell Transplantation, 6th edn. The EBMT Handbook, 2012.
- 35.** Munker R., Lasarus H.M., Atkinson K. The BMT Data Book, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009: 237–8.
- 36.** Appelbaum F.R., Forman S.J., Negrin R.S., Blume K.G. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th edn. Malden: Blackwell Publishing Ltd., 2009: 316–27.
- 37.** Appelbaum F.R., Forman S.J., Negrin R.S., Blume K.G. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th edn. Malden: Blackwell Publishing Ltd., 2009: 19, 1045.
- 38.** Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: Медицинское информационное агентство, 2003: 405.
- 39.** Treleaven J., Barrett A.J. Hematopoietic stem cell transplantation in clinical practice. Churchill Livingstone Elsevier Ltd., 2009: 315–62, 417–80.
- 40.** Munker R., Lasarus H.M., Atkinson K. The BMT Data Book, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009: 331–8.
- 41.** Cooke K.R., Yanik G. Acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation: is the lung a target of acute graft-versus-host disease? Bone Marrow Transplant. 2004; 34: 753–65.
- 42.** Kallianpur A.R., Hall L.D., Yadav M. et al. The hemochromatosis C282Y allele: a risk factor for hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2005; 35: 1155–64.
- 43.** Абдусаламов С.Н., Мелкова К.Н., Горбунова Н.В. и др. Профилактические режимы ведения больных и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга. Клини. онкогематол. 2010; 3(1): 21–9.
- 44.** Appelbaum F.R., Forman S.J., Negrin R.S., Blume K.G. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th edn. Malden: Blackwell Publishing Ltd., 2009: 1304–24.
- 45.** Stewart B.L., Storer B., Storek J. et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. Blood 2004; 104: 3501–6.
- 46.** Munker R., Lasarus H.M., Atkinson K. The BMT Data Book, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009: 64–7.
- 47.** Maloney D.G., Molina A., Sahebi F. et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. Blood 2003; 102: 3447–54.
- 48.** Suciu S., Mandelli F., Witte T. et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. Blood 2003; 102: 1232–40.
- 49.** Schmid C., Schleuning M., Schwerdtfeger R. et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Blood 2006; 108: 1092–9.
- 50.** Cesar O., Loberiza F.R., Rizzo J.D. et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. Blood 2004; 104: 3797–803.
- 51.** Munker R., Lasarus H.M., Atkinson K. The BMT Data Book, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009: 36–7.
- 52.** Appelbaum F.R., Forman S.J., Negrin R.S., Blume K.G. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th edn. Malden: Blackwell Publishing Ltd., 2009: 764–5.
- 53.** National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. V.2.2011. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 54.** Appelbaum F.R., Forman S.J., Negrin R.S., Blume K.G. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th edn. Malden: Blackwell Publishing Ltd., 2009: 19, 693.
- 55.** Hoffman R., Benz E.J., Sanford Jr. et al. Hematology: Basic Principles and Practice, 5th edn. 2009: 1594.

