

Смешанный химеризм после аллогенной трансплантации костного мозга: собственные клинические наблюдения

К.Н. Мелкова, Н.В. Горбунова, Т.З. Чернявская

Mixed chimerism following allogeneic bone marrow transplantation: cases report

K.N. Melkova, N.V. Gorbunova, and T.Z. Chernyavskaya

ABSTRACT

Chimerism monitoring after allogeneic bone marrow transplantation (alloBMT) using quantitative polymerase chain reaction (PCR) is important for assessment of efficiency of transplantation, early detection of recurrence, and timely treatment adjustment. This article presents cases of mixed chimerism after alloBMT.

Keywords: allogeneic transplantation, chimerism, mixed chimerism, bone marrow, hematopoietic stem cells.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: noris@post.ru

Принято в печать: 25 февраля 2013 г.

РЕФЕРАТ

Мониторинг химеризма после аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТКМ) количественной полимеразной цепной реакцией (ПЦР) важно для оценки эффективности трансплантации, раннего выявления рецидивов опухоли и своевременной коррекции терапии. В настоящей публикации представлены клинические примеры смешанного химеризма после аллоТКМ.

Ключевые слова:

аллогенная трансплантация, химеризм, смешанный химеризм, костный мозг, гемопоэтические стволовые клетки.

ВВЕДЕНИЕ

Успех аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток во многом определяется взаимодействием трансплантата и организма реципиента. Клиническими проявлениями такого взаимодействия служат реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и «трансплантат против опухоли» (РТПО), отторжение трансплантата, развитие посттрансплантационного рецидива злокачественной опухоли и др. Если развитие РТПО относится к эффектам, желательным для клинициста, то РТПХ — к наиболее серьезным, потенциально летальным посттрансплантационным осложнениям. Показатели донорского химеризма для определения типа кроветворения у больного являются значимым прогностическим фактором аллогенной трансплантации костного мозга (аллоТКМ), позволяющим оценить ее эффективность. Таким образом, изучение динамики приживления трансплантата и ее связи с осложнениями крайне важно для правильной оценки состояния больного и выбора тактики дальнейшего лечения в посттрансплантационный

период. Клиническое значение имеет как обнаружение донорских кроветворных клеток, так и их количество по отношению к клеткам реципиента. Появление и/или нарастание доли клеток реципиента в периферической крови (ПК) либо костном мозге (КМ) свидетельствуют о возможности рецидива заболевания или отторжения трансплантата. Для описания ситуаций после аллоТКМ, когда одновременно обнаруживаются клетки реципиента и донора, используется термин «смешанный химеризм» (СХ).

В нашей клинической практике после аллоТКМ обязательные исследования гемопоэтического химеризма по КМ проводятся в 28, 56, 72 и 100-й дни после аллоТКМ, затем — через полгода и год. При наличии клинических показаний дополнительные анализы выполняют чаще. В случае технических проблем при проведении анализов в 56-й и 72-й дни обязательное исследование осуществляется приблизительно на 64-й день после аллоТКМ. Через год после аллогенной трансплантации исследование на химеризм в последующем проводится стандартно 1 раз в год,

при необходимости — чаще. Для мониторинга химеризма и выявления индивидуальных отличий в структуре ДНК донора и реципиента у наших пациентов применяется молекулярно-генетический метод анализа полиморфных локусов VNTR/STR, основанный на количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) [1].

Обычно обнаружение СХ, особенно при миелоидных лейкозах, связано с развитием рецидива заболевания. У таких больных наблюдается, как правило, персистенция либо появление СХ в отдельных клеточных популяциях, соответствующих типу заболевания. Его выявление, таким образом, служит важным критерием для изменения терапевтической тактики (начало химиотерапии, отмена иммуносупрессивного лечения, переливание лимфоцитов донора). В некоторых случаях это позволяет провести лечение назревающего рецидива до появления развернутой клинической картины. Исследования же химеризма в цельной крови позволяют чаще всего констатировать уже имеющийся рецидив заболевания.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Больная Ч., 50 лет, аллоТКМ была выполнена 28.09.10 г. (Д 0) для консолидации первой ремиссии острого миелоидного лейкоза (М4 по FAB-классификации) плохого прогноза (FLT-3+, исходный гиперлейкоцитоз более $100 \times 10^9/\text{л}$).

Индукция ремиссии проводилась по схеме «7+3» с идарубицином, ремиссия была получена после первого курса химиотерапии. До аллоТКМ всего было выполнено 2 курса «7+3» и 1 курс НАМ с целью консолидации ремиссии (использовались высокие дозы цитарабина). Интервал от начала индукционного противоопухолевого лечения до аллоТКМ составил 5 мес.

АллоТКМ от HLA-идентичного родственного донора (брат, возраст 52 года) проводилась после миелоаблативного режима кондиционирования сниженной интенсивности: тотальное терапевтическое облучение (ТТО) в дозе 5,5 Гр за 1 фракцию и циклофосфамид 120 мг/кг [2]. Источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) для ТКМ был стимулированный КМ (Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг массы тела). Количество ядродержащих клеток (ЯСК), использованных для трансплантации, составило $6,26 \times 10^8/\text{кг}$ массы тела, клеток CD34+ — $0,83 \times 10^6/\text{кг}$, CD3+ — $4,6 \times 10^7/\text{кг}$, CD4+ — $2,74 \times 10^7/\text{кг}$. Профилактика РТПХ проводилась по двухкомпонентной схеме (циклоспорин А, метотрексат) [3].

Ранний посттрансплантационный период протекал без серьезных осложнений. Период агранулоцитоза начался с Д+5, осложнился эпизодом фебрильной нейтропении (Д+10). Симптоматическая заместительная терапия компонентами крови не была массивной: всего потребовалось 5 трансфузий вирус-инактивированного тромбоконцентрата. Восстановление нейтрофилов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитов ($> 20 \times 10^9/\text{л}$) наблюдалось к Д+28. С Д+100 проводилась плановая отмена циклоспорина. При исследовании химеризма (анализ полиморфных локусов VNTR/STR по трем меткам: s11, s51, s639) в Д+28 в КМ наблюдалось 100%-е донорское кроветворение, которое сохранялось при исследовании КМ в Д+66 и Д+100. Клинических симптомов острой и хронической РТПХ не было.

При динамическом наблюдении к Д+167 в ПК выявился сдвиг лейкоцитарной формулы влево при отсутствии лейкоцитоза ($5,54 \times 10^9/\text{л}$) и признаков инфекции. При исследовании КМ в Д+167 был выявлен СХ. По трем меткам присутствовало собственное кроветворение пациентки: клетки реципиента составляли 53,1 % по s11, 34,2 % по s51 и 25,6 % по s639. Одновременно с выявлением СХ был констатирован рецидив острого миелоидного лейкоза. При количестве миелокариоцитов 36 000/мкл в КМ число бластных клеток составляло 16,8 %, обнаружена экспрессия гена FLT-3. В данном клиническом наблюдении отмена циклоспорина была расценена как недостаточная терапевтическая опция и больной был проведен курс химиотерапии по схеме «7+3» с митоксантроном. К Д+212 констатировано восстановление гемопоэза после проведенного курса химиотерапии. При повторных исследованиях (Д+212, Д+227) по КМ были констатированы полная ремиссия острого миелоидного лейкоза и полный донорский химеризм по всем меткам. С целью консолидации второй ремиссии был проведен 5-дневный курс малыми дозами цитарабина ($50 \text{ мг}/\text{м}^2$ подкожно 2 раза в сутки) с последующим переливанием лимфоцитов донора. Первое плановое введение донорских лимфоцитов, содержащих клетки CD3+ в количестве $1 \times 10^7/\text{кг}$, было выполнено на Д+233. Следующее введение донорских лимфоцитов с эскалацией их дозы было запланировано через 2 нед. от первого при отсутствии симптомов РТПХ. Однако к 11-му дню после первого переливания лимфоцитов донора развилась клиника классической острой РТПХ III степени тяжести с поражением кожи, ЖКТ и в дальнейшем с глубокой цитопенией. Проводилась терапия метилпреднизолоном с эффектом в отношении кожи и ЖКТ [4]. За время длительного агранулоцитоза (90 дней) и иммуносупрессии (клетки CD4+ на уровне $0,10-0,13 \times 10^9/\text{л}$) отмечались повторные эпизоды инфекционных осложнений (грамотрицательная и цитомегаловирусная [ЦМВ] инфекции). При динамическом наблюдении с мониторингом химеризма во время агранулоцитоза и после восстановления кроветворения (Д+265, Д+328, Д+426) сохранялся полный донорский химеризм по всем меткам, бластных клеток в КМ не было.

При очередном плановом обследовании по месту жительства в Д+469 при удовлетворительном соматическом состоянии у пациентки в ПК был выявлен лейкоцитоз порядка $53,3 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки составляли 63 %, число тромбоцитов — $34 \times 10^9/\text{л}$. В КМ при количестве миелокариоцитов 69 000/мкл число бластных клеток составляло 84,2 %. Больная умерла в Д+492 на фоне агранулоцитоза после курса химиотерапии.

Данный клинический пример служит иллюстрацией, к сожалению, достаточно частого сценария быстрого развития рецидива острого миелоидного лейкоза, вследствие чего анализ химеризма позволяет лишь констатировать рецидив, а не предупредить его. Возможно, в ряде случаев у пациентов с высоким риском посттрансплантационного рецидива был бы оправдан мониторинг химеризма в отдельных фракциях лейкоцитов (в данном наблюдении в клетках CD34+). Теоретически это позволило бы выявить назревающий рецидив на более раннем этапе и, соответственно, корректировать иммуносупрессивную терапию.

Следующее клиническое наблюдение как раз демонстрирует возможность эффективной коррекции иммуно-

супрессивного лечения в соответствии с результатами мониторинга химеризма.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Больной К., 50 лет, аллоТКМ была выполнена 20.05.10 г. (Д 0) для консолидации первой ремиссии острого миелобластного лейкоза (М4 по FAB-классификации). Цитогенетическое исследование не проводилось.

Индукция ремиссии проводилась по схеме «7+3» с идарубицином, ремиссия была получена после первого курса химиотерапии. До аллоТКМ всего было выполнено 2 курса «7+3» и 1 курс НАМ с целью консолидации ремиссии (использовались высокие дозы цитарабина). Интервал от начала лечения до аллоТКМ составил 6 мес.

АллоТКМ от HLA-идентичного родственного донора (сестра, возраст 47 лет, 1 беременность в анамнезе) проводилась после миелоаблативного режима кондиционирования сниженной интенсивности (ТТО 5,5 Гр + циклофосамид) [2]. Источником ГСК для аллоТКМ был КМ. Количество ЯСК, использованных для трансплантации, составило $1,73 \times 10^8$ /кг массы тела, клеток CD34+ — $0,93 \times 10^6$ /кг, CD3+ — $0,58 \times 10^7$ /кг, CD4+ — $0,56 \times 10^7$ /кг. Профилактика РТПХ проводилась по двухкомпонентной схеме (циклоспорин А, метотрексат) [3].

Ранний посттрансплантационный период протекал без серьезных инфекционных осложнений. Начало агранулоцитоза — Д+5. Симптоматическая заместительная терапия компонентами крови также не была массивной: всего потребовалось 3 трансфузии тромбоконцентратов, облученных в дозе 25 Гр. Восстановление нейтрофилов (> 500 /мкл) и тромбоцитов ($> 20\,000$ /мкл) наблюдалось к Д+22. При исследовании химеризма в Д+28 в КМ наблюдалось 100%-е донорское кроветворение. В данной ситуации, когда донор и реципиент разного пола (донор — женщина, реципиент — мужчина), для определения химеризма был использован высокочувствительный метод по Y-хромосоме, основанный на количественной ПЦР [1]. При исследовании КМ в Д+60 по трем меткам (ХУ, s488, s11) сохранялся полный донорский химеризм.

Первые симптомы острой РТПХ (поражение кожи) появились вместе с первыми признаками восстановления гемопоэза в Д+14. С Д+26 по данным лабораторных анализов отмечалось незначительное повышение уровня общего билирубина. В Д+33 уровень общего билирубина превысил 3 мг/дл, поражение кожи — более 50 % поверхности тела, был установлен диагноз острой РТПХ III степени тяжести (поражение печени, кожи) [4]. Проводилась терапия метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг, с эффектом. Развилась тяжелая иммуносупрессия (РТПХ + лекарственная), минимум клеток CD4+ был достигнут к Д+81 — $0,009 \times 10^9$ /л. В период иммуносупрессии развились тяжелый стероидный диабет, бессимптомная ЦМВ-инфекция ($1,5 \times 10^6$ копий/мкл в Д+70) и панцитопения. Проводилась симптоматическая терапия (инсулин, ганцикловир, гранулоцитарный колоннестимулирующий фактор [Г-КСФ]), с эффектом. В дальнейшем была осуществлена плановая отмена иммуносупрессивной терапии (метилпреднизолон, циклоспорин) по схеме. К Д+100 клинических симптомов острой и хронической РТПХ не было, пациент получал циклоспорин по 50 мг внутрь 2 раза в сутки.

При плановом контроле в Д+100 был выявлен смешанный химеризм, по метке ХУ число клеток реципиента составляло 34,8 %. Признаков рецидива острого лейкоза ни в ПК, ни в КМ не было. В данном случае отмена циклоспорина была расценена как достаточная терапевтическая опция на первом этапе коррекции лечения (у больного был отменен циклоспорин). При последующем динамическом наблюдении появились симптомы ограниченной хронической РТПХ (поражение кожи). При исследовании химеризма в Д+123 в КМ было отмечено снижение доли клеток реципиента по метке ХУ до 12,13 %, а по метке s11 определялся полный донорский химеризм. Учитывая нарастание процента донорских клеток и появление признаков хронической РТПХ, терапия не менялась. К Д+138 появилась желтуха (в Д+141 уровень общего билирубина превысил 8 мг/дл за счет прямой фракции). К Д+144 присоединилось также поражение органов ЖКТ, кожи, слизистых оболочек, конъюнктивы. Объем диареи превышал 1 л/сут, потеря массы тела была более 5 %. Был установлен диагноз экстенсивной хронической РТПХ, начата терапия метилпреднизолоном и циклоспином, что позволило стабилизировать состояние больного. Однако развитие тяжелой сочетанной иммуносупрессии (минимум клеток CD4+ пришелся на Д+179 — $0,041 \times 10^9$ /л) на фоне рецидива стероидного диабета привело к многочисленным инфекционным осложнениям. С Д+165 пациент перенес гайморит, бронхит, две пневмонии, в т. ч. грибковую, реактивацию ЦМВ-инфекции. Несмотря на начатое с Д+216 снижение дозы метилпреднизолона по схеме, тяжесть состояния нарастала, клиническая ситуация усугублялась присоединением лекарственной токсичности. На фоне выраженных метаболических расстройств в Д+253 развился тяжелый острый психоз, потребовавший временного перевода в психиатрическую клинику, где доза метилпреднизолона была снижена. Даже кратковременное снижение доз иммунодепрессантов привело к серьезному обострению хронической РТПХ. Проведение пульс-терапии метилпреднизолоном 5 мг/кг в течение 4 дней и добавление будесонида позволили стабилизировать состояние больного и в дальнейшем (Д+275) вернуться к схеме постепенной отмены иммуносупрессивных препаратов. При исследовании химеризма в Д+260: по метке ХУ доля клеток реципиента составила 6,56 %; по меткам s11, actbp, fibra — 100%-е донорское кроветворение. Восстановление иммунного статуса пациента произошло к Д+298, уровень клеток CD4+ стал стабильно превышать $0,2 \times 10^9$ /л. Это позволило в очередной эпизод реактивации вирусов в Д+295 (вирус Эпштейна—Барр 2430 копий/мкл, ЦМВ 2300 копий/мкл) обойтись без специфической терапии. На фоне постоянного мониторинга было отмечено снижение числа копий вируса без лечения.

При повторных исследованиях КМ через 1, 1,5 и 2 года после ТКМ была подтверждена полная ремиссия острого лейкоза, донорский химеризм превышал 98 % по всем меткам. Данные по химеризму: в Д+368 по меткам ХУ, s11, actbp — 100%-е донорское кроветворение; в Д+585 по метке ХУ число клеток реципиента составило 1,2 %, по метке s11 — 100%-е донорское кроветворение; в Д+732 по метке ХУ — 100%-е донорское кроветворение.

К сожалению, неоднократные попытки полностью отказаться от терапии метилпреднизолоном (Метипред)

были неудачными и приводили как к активации хронической РТПХ по «старым» местам поражения (печень, кожа, ЖКТ) с потерей массы тела, так и к появлению «новых» (легкие) [4]. Тем не менее проведение иммуносупрессивной терапии в минимальном объеме в режиме амбулаторного наблюдения позволяет пациенту вести полноценную жизнь хорошего качества.

Данное клиническое наблюдение служит иллюстрацией возможности эффективной коррекции терапевтической тактики в случае раннего выявления СХ по наиболее чувствительной метке, еще до развития рецидива острого лейкоза. Отмена иммуносупрессивной терапии в этом случае привела не только к развитию хронической РТПХ, но и к реализации РТПО. Именно благодаря наличию РТПО был купирован развивающийся рецидив острого лейкоза на раннем этапе, что обеспечило длительное сохранение клинико-гематологической ремиссии.

Поскольку исследования на химеризм нельзя использовать в качестве метода оценки минимального остаточного лейкозного клона, целесообразно параллельно проводить молекулярно-генетические исследования минимальной остаточной болезни (МОБ). Одновременное исследование химеризма и МОБ позволяет оценить как приживление и функцию трансплантата (химеризм), так и состояние остаточного лейкозного клона (МОБ).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ № 3

Больной Р., 32 года, аллоТКС выполнена 06.10.11 г. (Д0) для консолидации первой ремиссии острого бифенотипического лейкоза.

Индукция ремиссии по схемам «7+3» с даунорубицином, затем IACOP (идарубицин, цитарабин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) оказалась безуспешной. После каждого курса химиотерапии развивался длительный период цитопении, продолжительность агранулоцитоза превышала 4 нед., что сопровождалось различными инфекционными осложнениями (тяжелый мукозит, левосторонний гайморит грибковой этиологии, пневмония, инфицирование центрального венозного катетера, периодонтит, потребовавший хирургического лечения). Наблюдались выраженная потеря массы тела (20 % от исходной), анемия (уровень гемоглобина 50 г/л), ухудшение соматического статуса (60 % по Карновскому), выявлено носительство вируса гепатита G. Кроме того, в ближайшем анамнезе пациент имел туберкулез легких и нуждался в проведении профилактического противотуберкулезного лечения. Все вышеперечисленное серьезно осложняло выбор дальнейшей тактики лечения. Однако неблагоприятный прогноз течения острого лейкоза склонил нас в пользу проведения высокодозного курса химиотерапии. Пациент имел все три признака плохого прогноза острого бифенотипического лейкоза: возраст старше 15 лет, Rh-позитивность и тип первого индукционного курса (индукция ремиссии по схеме острого миелобластного лейкоза) [5]. На фоне интенсивной сопроводительной терапии был начат прием дексаметазона с иматинибом и проведено лечение по схеме НАМ (цитарабин 3 г/м² 8 3-часовых инфузий в 1, 2, 3 и 4-й дни с митоксантроном 12 мг/м² во 2, 3 и 4-й дни). У больного развился аспергиллез легких. Была достигнута первая клинико-гематологическая ремиссия. Решено сразу с целью консолидации полученного эффекта выполнить

аллоТКС с миелоаблативным режимом кондиционирования. Интервал от начала лечения до аллоТКС составил 5 мес.

АллоТКС от HLA-идентичного родственного донора (сестра, возраст 27 лет, 1 беременность в анамнезе) проводилась после классического миелоаблативного режима кондиционирования (ТГО 12 Гр + циклофосфамид) [3]. Источником ГСК для ТКС был стимулированный КМ (Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг массы тела). Количество ЯСК, использованных для трансплантации, составило 6,2 × 10⁸/кг массы тела, клеток CD34+ — 10,48 × 10⁶/кг, CD3+ — 1,67 × 10⁷/кг, CD4+ — 4,0 × 10⁷/кг. Профилактика РТПХ проводилась по стандартной двухкомпонентной схеме (циклоспорин А, метотрексат) [3].

Ранний посттрансплантационный период, несмотря на проводимую профилактику, осложнился тяжелым мукозитом, фебрильной нейтропенией, в дальнейшем — левосторонней нижнедолевой пневмонией. Начало агранулоцитоза — Д+3. Осуществлено 6 трансфузий тромбоконцентрата и 2 доз эритроцитарной взвеси, облученных в дозе 25 Гр. Восстановление нейтрофилов (> 500/мкл) наблюдалось к Д+17, тромбоцитов (> 20 000/мкл) — к Д+24. С Д+18 был возобновлен прием иматиниба. Первые симптомы острой РТПХ (поражение кожи) появились в Д+25, специфической терапии не проводилось. Пациент продолжал получать стандартную профилактику циклоспирином в дозе 3 мг/кг/сут под контролем его концентрации, запланированную до Д+100. Максимальным проявлением острой РТПХ была кожная форма I степени тяжести. При исследовании химеризма в Д+28 в КМ наблюдалось 100%-е донорское кроветворение. В этой ситуации (донор — женщина, реципиент — мужчина) для определения химеризма также был использован высокочувствительный метод по Y-хромосоме, основанный на количественной ПЦР. При исследовании КМ в Д+55 сохранялся полный донорский химеризм. Также оценивалась МОБ, экспрессия гена *bcr-abl p190* была отрицательной. К Д+60 у пациента появились признаки развития ограниченной хронической РТПХ (ЖКТ): анорексия, тошнота, потеря массы тела более чем на 5 % от исходной [4]. Проводилась симптоматическая терапия без назначения дополнительных иммунодепрессантов.

При плановом контроле химеризма в Д+74 было выявлено, что по метке XY число клеток реципиента составляло 3,58 %. Признаков рецидива острого лейкоза ни в ПК, ни в КМ не было, исследование на экспрессию гена *bcr-abl p190* было отрицательным. В данном случае, учитывая высокий риск посттрансплантационного рецидива, при появлении лишь небольшой доли клеток реципиента было принято решение о досрочной отмене иммуносупрессивной терапии, даже несмотря на наличие у больного симптомов РТПХ. Доза циклоспирина была снижена вдвое. К Д+100 клинических симптомов острой РТПХ не было, серьезного прогрессирования хронической РТПХ не наблюдалось. При анализе химеризма на Д+100 определялось 100%-е донорское кроветворение, экспрессия гена *bcr-abl p190* оставалась отрицательной. Была начата плановая отмена иммуносупрессивной терапии. К Д+116 масса тела стабилизировалась, доза циклоспирина составила 25 мг 2 раза в сутки. Однако на этом фоне появились новые симптомы хронической РТПХ: типичные изменения на коже, ногтях и слизистых оболочках, конъюнктивит. Был установлен диагноз экстенсивной хронической

РТПХ. Проводилась местная симптоматическая терапия. Тяжелой длительной иммуносупрессии не наблюдалось, минимум клеток CD4+ был достигнут к Д+96 — 88/мкл, с Д+116 их количество стойко превышало $0,2 \times 10^9/\text{л}$. Эпизодов тяжелой инфекции и вирусной активации не было. В рамках динамического наблюдения при плановой компьютерной томографии органов грудной клетки (с учетом анамнеза — 1 раз в месяц) на Д+137 был выявлен новый бессимптомный субплевральный очаг справа, проводилась противорецидивная, противотуберкулезная и противогрибковая терапия, с эффектом. К Д+150 течение хронической РТПХ стабилизировалось, ее проявления минимизировались. Прием циклоспорина был отменен, что не привело к активации хронической РТПХ.

В настоящее время у больного сохраняется первая клинико-гематологическая ремиссия острого лейкоза и остаются минимальные симптомы хронической РТПХ. При анализе химеризма и МОБ в Д+144, Д+235 и через год после ТКМ сохраняется 100%-е донорское кроветворение, экспрессия гена *bcr-abl p190* не определяется. Пациент получает только иматиниб (планируется прием до 2 лет после ТКМ), полностью трудоспособен, ведет полноценную жизнь хорошего качества.

На этом клиническом примере можно видеть, что даже при прогностически неблагоприятном посттрансплантационном прогнозе, выявлении СХ при отсутствии МОБ и наличии симптомов РТПХ возможно проведение эффективной коррекции терапии без полной отмены иммунодепрессантов. Такое изменение терапевтической тактики, снижая риск развития рецидива, необязательно приводит к прогрессированию РТПХ и не ухудшает исход аллоТКМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось бы привести цитату из книги А.Г. Румянцева, А.А. Масчана «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей» [6]: «Самой серьезной причиной недостаточности трансплантата при аллогенной ТКМ, чреватой быстрым отторжением, является активность резидуальных Т-лимфоцитов реципиента. Поэтому при исследовании причин недостаточности или первичного неприживания трансплантата принципиально важным является определение химеризма... Учитывая чувствительность современных методов, о СХ говорят при персистенции более 2,5 % клеток реципиента. Можно выделить так называемый низкоуровневый смешанный химеризм, когда уровень донорских клеток более

90 %. Низкоуровневый химеризм, если он выявляется после трансплантации по поводу незлокачественных заболеваний, может персистировать годами без влияния на функцию трансплантата и вероятность рецидива. Высокоуровневый химеризм всегда говорит о возможности отторжения и повышенном риске рецидива гемобластоза».

При онкогематологических заболеваниях появление СХ после аллоТКМ всегда является тревожным для клинициста признаком. Как видно даже на трех клинических примерах одного трансплантационного центра, каждый случай СХ имеет свои особенности, влияющие на выбор конкретной терапевтической тактики (учитываются основной диагноз, режимы кондиционирования, характеристики источника ГСК, наличие РТПХ, срок появления СХ и многие другие факторы). Кроме того, практика различных трансплантационных центров может существенно различаться. Во многом поэтому в настоящее время не существует стандартных унифицированных рекомендаций по посттрансплантационному мониторингу химеризма в ПК, КМ и отдельных клеточных фракциях при разных нозологиях, а также по лечебной тактике при появлении СХ после аллоТКМ. Остается надеяться, что благодаря проводимым в настоящее время в мире, и в частности в России, исследованиям рекомендации по посттрансплантационному мониторингу, а также определению лечебной тактики со временем будут разработаны и представлены, хотя это очень сложная задача.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Appelbaum F.R., Forman S. J., Negrin R.S., Blume K.G. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th ed. Malden: Blackwell Publishing Ltd., 2009: 316–27.
2. Blum W., Brown R., Lin H.-S. et al. Low-dose (550 cGy), single-exposure total body irradiation and cyclophosphamide: Consistent, durable engraftment of related-donor peripheral blood stem cells with low treatment-related mortality and fatal organ toxicity. Biol. Blood Marrow Transplant. 2002; 8(11): 608–18.
3. Tutschka P.J., Copelan E.A., Klein J.P. Bone Marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. Blood 1987; 70(5): 1382–8.
4. Munker R., Lasarus H.M., Atkinson K. The BMT Data Book, 2nd ed. Cambridge University Press, 2009: 331–56.
5. Matutes E., Pickl W.F., van't Veer M. et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. Blood 2011; 117: 3163–71.
6. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: МИА, 2003: 405.