

Глубокоуважаемые коллеги!

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является технологией лечения широкого круга онкологических, гематологических и целого ряда врожденных заболеваний.

История использования костного мозга в лечебных целях насчитывает уже более 120 лет.

В 1891 г. 2 французских врача – Шарль Броун-Секар и Жак Д’Арсонваль – давали пациенту костный мозг перорально для лечения лейкозов, естественно, безуспешно. Примерно через 50 лет появились первые упоминания о внутрикостных и внутривенных инъекциях костномозгового субстрата. Уже тогда была сформулирована гипотеза о том, что собственная иммунная система пациента не позволяет обеспечить приживление донорских клеток. Очень важное открытие было сделано Эгоном Лоренцом в 1951 г., когда впервые было продемонстрировано, что после облучения мышей ионизирующей радиацией и введения им костного мозга от других мышей из того же помета новый костный мозг может прижиться и функционировать. Естественно, что доказать донорскую принадлежность нового гемопоэза при отсутствии знания о специфических генетических маркерах было сложно, но логика предположений была выстроена правильно.

Впервые в современной истории костный мозг был пересажен пациенту Эдвардом Томасом в Онкологическом научном центре Фреда Хатчинсона (США) в 1957 г., а в 1958 г. Жан Доссе представил данные о существовании системы лейкоцитарных антигенов человека (HLA-система), что легло в основу дальнейшего развития технологии.

Началом современной эры трансплантации считается 1968 г., когда Робертом Гудом в Университетской клинике штата Миннесота (США) была выполнена первая трансплантация костного мозга мальчику с первичным иммунодефицитом после подбора родственного донора на основании данных HLA-типирования.

Совершенствующиеся знания и развитие новых технологий в области генетики и клеточного инжиниринга в сочетании с прогрессом в области разработки новейших, в том числе таргетных, препаратов в настоящее время являются аргументом для принципиально новых взглядов на трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Активно развиваются клеточные технологии, определенные успехи достигнуты в области генной терапии. Все это позволяет по-новому взглянуть на некоторые сложные заболевания, давая объективный шанс на выздоровление ранее некурабельным пациентам.

Сейчас в Российской Федерации трансплантации гемопоэтических стволовых клеток проводятся в 8 трансплантационных центрах. Кроме того, ведется строительство и планируется открытие еще не менее 5 новых региональных клиник, в структуре которых также запланирована трансплантационная активность.

Одним из принципиальных отличий трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от многих других медицинских технологий является необходимость длительного периода наблюдения и лечения, значительная часть которого должна осуществляться в амбулаторном режиме по месту жительства. Большинство проблем, возникающих с пациентами на этом этапе, могут решаться гематологами, онкологами, педиатрами или другими специалистами. Однако для эффективного выявления и принятия своевременных и правильных решений у врача часто не хватает знаний об особенностях технологии и сугубо посттрансплантационных клинических проблемах, на которые необходимо обратить внимание.

В этом номере журнала мы начинаем рубрику «Школа по трансплантации и клеточной терапии». Здесь мы планируем познакомить вас с трансплантацией, начиная от основ технологии до разбора отдельных актуальных клинических вопросов. С учетом существующего вектора развития данного метода мы также уделим отдельное внимание современному взгляду на клеточную терапию при лечении некоторых заболеваний, а также целого ряда состояний, где эта технология уже имеет конкурентное преимущество по сравнению с фармакотерапией. Мы очень рассчитываем, что информация, которой планируем поделиться, будет полезна для широкого круга специалистов.

Первый выпуск рубрики посвящен вводным вопросам трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Мы расскажем о показаниях, коснемся проблемы гистосовместимости и остановимся на принципиальных вопросах выбора оптимальной пары «донор–реципиент».

Балашов Дмитрий Николаевич,

доктор медицинских наук,
заведующий отделением трансплантации
гемопоэтических стволовых клеток №2,
ведущий научный сотрудник отдела оптимизации
лечения и профилактики осложнений
трансплантации гемопоэтических
стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 14.01.2022
Принята к печати 25.02.2022

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: показания, виды трансплантаций, выбор донора

Д.Н. Балашов, Л.Н. Шелихова, М.А. Масчан

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – медицинская технология, используемая либо для замещения гемопоэтической и иммунной системы пациента на донорский гемопоэз, либо для восстановления собственного кроветворения за счет переноса пациенту заранее заготовленных для этого его собственных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

В качестве трансплантата используются клеточные препараты, неотъемлемой составляющей которых являются ГСК. Современные возможности позволяют моделировать клеточные характеристики трансплантата, обогащая или обедняя его отдельными клеточными субпопуляциями. Именно поэтому термин «трансплантация костного мозга» в настоящее время все реже используется для обозначения описываемой медицинской технологии, уступая место термину «трансплантация гемопоэтических стволовых клеток».

ТГСК является одним из эффективных методов терапии целого ряда онкологических, гематологических заболеваний, а также иммунологических и некоторых других наследственных патологий [1].

ТГСК используется при патологиях, в терапии которых значительную роль играют высокодозная химиотерапия и/или установление нормального количества и полноценной функции ГСК. При таком взгляде на проблему спектр заболеваний, при которых ТГСК может рассматриваться в качестве варианта терапии, является достаточно широким.

Показаниями к ТГСК является целый ряд онкологических и гематологических заболеваний, а также широкий спектр врожденных патологий иммунной системы и метаболических заболеваний:

1. Гемобластозы:

- острый миелобластный лейкоз;
- острый лимфобластный лейкоз;
- миелодиспластический синдром;
- миелопролиферативные синдромы;
- лимфогранулематоз, болезнь Ходжкина;
- неходжкинская лимфома.

2. Солидные опухоли:

- нейробластома;

- саркома Юинга;
- герминогенно-клеточные опухоли;
- опухоли центральной нервной системы (медуллобластома);

- другие.

3. Первичные иммунодефициты:

- тяжелая комбинированная иммунная недостаточность;

- дефицит аденозиндезаминазы;
- дефицит пуриноклеозидфосфорилазы;
- ретикулярная дисгенезия;
- синдром Вискотта–Олдрича;
- гипер-IgM синдром;
- дефицит HLA II;
- комбинированные иммунодефициты;
- хроническая гранулематозная болезнь;
- аутоиммунный лимфопрлиферативный синдром;

- гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз;
- синдром Ниймеген;
- другие.

4. Синдромы костномозговой недостаточности:

- приобретенная апластическая анемия;
- анемия Фанкони;
- врожденный дискератоз;
- анемия Даймонда–Блекфена;
- амегакариоцитарная тромбоцитопения;
- иные формы конституциональной недостаточности.

5. Гемоглобинопатии:

- бета-талассемия, большая форма;
- серповидноклеточная болезнь.

6. Другие врожденные, в том числе метаболические, заболевания:

- мукополисахаридоз I типа, синдром Гурлера;
- метахроматическая лейкодистрофия (ювенильная, взрослая);
- X-сцепленная аденолейкодистрофия;
- остеопетроз.

Данный список является неполным. Появление новых методов медикаментозного воздействия в ряде случаев может перемещать ТГСК во вторую линию терапии или делать ее ненужной для большинства пациентов.

Виды трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Аутологичная ТГСК

В качестве трансплантата при аутологичной ТГСК используется клеточный продукт, заранее заготовленный от самого пациента и помещенный в криохранилище. Аутологичная ТГСК проводится в тех случаях, когда у пациента отсутствует дефект кроветворной системы, определяющий развитие патологии, по поводу которой проводится ТГСК. Как правило, данный вид трансплантации используется у пациентов с солидными опухолями, а также в терапии тяжелых аутоиммунных заболеваний. Аутологичная ТГСК необходима в случае, если пациенту проводится высокоинтенсивная химиотерапия, результатом которой будет не только уничтожение опухоли или иной патологической клеточной популяции, но и значительное повреждение кроветворной системы в связи с гематологической токсичностью используемых химиопрепаратов. Для проведения аутологичной ТГСК используется заранее заготовленный трансплантат, необходимый для восстановления функции нормального костного мозга пациента.

Аллогенная ТГСК

При данном виде трансплантации используется трансплантат от донора ГСК. Такой вид ТСК применяется у пациентов с дефектом системы гемопоэза или иммунной системы на любом уровне. Конечной задачей аллогенной ТГСК является замещение гемопоэтической и/или иммунной системы пациента на альтернативную от здорового донора.

Варианты доноров для аллогенной ТГСК:

1. Родственный донор:
 - полностью HLA-совместимый;
 - парциально HLA-совместимый (гаплоидентичный).
2. Неродственный HLA-совместимый донор.

Главный комплекс гистосовместимости и HLA-типирование

Главный комплекс гистосовместимости формируется группой генов, расположенных на коротком плече хромосомы 6. На основе структурных и функциональных различий эти гены подразделяют на 3 класса, 2 из которых (класс I и класс II) относятся к генам *HLA*. Гены *HLA* классов I и II кодируют поверхностные белки клеток, играющие определяющую роль в инициации иммунного ответа, а именно в представлении белковых антигенов в форме коротких пептидов Т-лимфоцитам. Гены класса I (*HLA-A*, *HLA-B* и *HLA-C*) кодируют белки, представленные на плазматической мембране всех ядерных клеток. Регион *HLA* класса II состоит из нескольких локусов, таких как *HLA-DP*, *HLA-DQ* и *HLA-DR*, экспрессированные

на «профессиональных» антиген-презентирующих клетках. В пределах главного комплекса гистосовместимости присутствуют также другие гены, не имеющие функционального отношения к генам *HLA* классов I и II и не определяющих гистосовместимость.

Для определения степени совместимости пациента и потенциального донора необходимо проведение HLA-типирования. Исторически номенклатура генов системы *HLA* была основана на серологическом типировании, согласно которому каждый антиген получает собственное цифровое обозначение, например *HLA-A2* или *HLA-B27*. По мере развития технологии типирования на основании прямого секвенирования стало ясно, что каждый ген представлен в популяции множеством аллелей. Именно поэтому для HLA-типирования в настоящее время используют молекулярные методы, позволяющие выявить более точно молекулярно узнаваемые аллели, например *HLA-B*1501* или *HLA-B*1504*.

Типирование генов гистосовместимости класса II осложняется тем, что они состоят из 2 полипептидных цепей (т. е. происходят от 2 разных генов), обозначаемых как альфа- и бета-цепи. Альфа-цепи не обладают высоким полиморфизмом, поэтому клинически значимые различия присущи в первую очередь бета-цепи, HLA-типирование которой и имеет первоочередное значение. Интересно, что существует не менее 4 отдельных генов бета-цепи, а наиболее важная информация заключается в полиморфизме, обнаруженном в бета-цепи 1. Так как каждый серотип также может иметь по несколько аллелей, то диагностически важные данные типирования обозначаются тоже четырехзначными цифрами, например *HLA-DRB1*0401* или *HLA-DQB1*0204*.

Современный взгляд на HLA-типирование свидетельствует в пользу важности проведения типирования следующих HLA-аллелей: *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-Cw*, *HLA-DRB1*040* и *HLA-DQB1*. Естественно, что диплоидный набор хромосом человека определяет необходимость исследования данной панели на обеих хромосомах. Таким образом проводится типирование 10 аллелей как у донора, так и у пациента, а их полное соответствие (совместимость 10/10) свидетельствует в сторону наибольшей степени HLA-совместимости. Набор аллелей *HLA*, расположенный на одной хромосоме, наследуется единым блоком в силу высокой плотности генов в данном локусе и обозначается как HLA-гаплотип.

Выбор донора для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Степень HLA-совместимости влияет на вероятность развития тяжелых иммунных осложнений ТГСК, таких как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и отторжение трансплантата. Следует

помнить, что даже при подтвержденной 100% HLA-совместимости вероятность их развития тоже существует.

Гистосовместимость пары «донор–реципиент» является одним из ключевых факторов, определяющих выбор донора при аллогенной ТГСК. HLA-идентичный сиблинг является наиболее предпочтительным донором для трансплантации, однако лишь небольшая часть пациентов имеют такого донора. В международной базе данных в настоящее время имеется более 35 млн неродственных доноров, однако даже при таком их количестве вероятность подбора совместимого донора варьирует между 16 и 75%, что зависит в первую очередь от этнических особенностей пациента [2]. Одной из чрезвычайно серьезных проблем неродственной ТГСК является долгий период, необходимый для получения трансплантата. С учетом сложного многоступенчатого алгоритма срок от инициации поиска до получения трансплантата может составлять около 3 мес, а в некоторых случаях дольше. Эта ситуация значительным образом может снижать вероятность удачного исхода у пациентов, которым ТГСК должна быть проведена в кратчайшие сроки.

При отсутствии HLA-совместимого донора или в тех случаях, когда у пациента нет времени на ожидание такого трансплантата, возможно проведение ТГСК от гаплоидентичного родственного донора, которым в педиатрической популяции в большинстве случаев являются родители. В ранних публикациях указывалось на данную опцию только в качестве последнего шанса или даже «терапии спасения». Это было связано с риском развития у пациента тяжелых иммунных осложнений, в первую очередь РТПХ. Однако в настоящее время отношение к ТГСК от гаплоидентичного донора поменялось, что ассоциировано с появлением ряда технологий, значительным образом снижающих риск развития РТПХ. При целом ряде нозологических форм результаты ТГСК от гаплоидентичного донора уже не отличаются от ТГСК с использованием полностью совместимого неродственного донора.

Некоторые преимущества ТГСК от гаплоидентичного донора [3]:

1. Высокая вероятность наличия донора в семье, особенно если пациент детского/подросткового возраста. Родители пациента не могут быть донорами при наличии медицинских противопоказаний к донорству.

2. Безотлагательная доступность донора для заготовки трансплантата. Данный аргумент является чрезвычайно важным, особенно в тех случаях, когда особенности основного заболевания не позволяют надеяться на удачный исход при длительном ожидании неродственного трансплантата. Например,

у пациентов с ранним рецидивом острого лимфобластного лейкоза или у детей с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью на успех ТГСК можно рассчитывать только при ее проведении в короткие сроки. Целый ряд других заболеваний и/или клинических ситуаций также могут быть поводом для проведения ТГСК в кратчайшие сроки, что может стать веским основанием для выбора гаплоидентичного донора даже при наличии полностью совместимого неродственного.

3. Быстрая доступность для любых вариантов клеточной терапии после ТГСК. В настоящее время все большую актуальность приобретают различные технологии клеточной терапии после ТГСК. Такие клинические ситуации, как тяжелая дисфункция трансплантата, РТПХ, резистентность к вирусостатической терапии и некоторые другие случаи могут решаться с помощью проведения повторных донаций у донора ГСК и приготовления клеточных препаратов, таких как CD34⁺-селектированные ГСК, мезенхимальные стволовые клетки, вирус-специфические лимфоциты и т. д. Наличие гаплоидентичного донора позволяет при необходимости использовать его для повторных донаций в короткие сроки.

Помимо совместимости по HLA существует дополнительный ряд характеристик пары «донор–реципиент», которые следует учитывать при выборе донора. Например, цитомегаловирус (ЦМВ)-статус донора. ЦМВ является одной из серьезных проблем после аллогенной ТГСК. Течение инфекции может быть реализовано в виде ЦМВ-виремии, а в тяжелых случаях может стать причиной развития клинически значимых и даже жизнеугрожающих состояний в виде тяжелых энтероколитов, гепатитов, пневмоний, энцефалитов и т. д. ЦМВ-носительство у пациента до ТГСК является фактором риска развития/реактивации данной инфекции после трансплантации, что обусловлено отсутствием патоген-специфического иммунного ответа в течение как минимум 3–4 мес после ТГСК. Присутствие же в трансплантате ЦМВ-специфических Т-лимфоцитов редуцирует риски развития тяжелой ЦМВ-инфекции у пациента, хотя и не исключает полностью. В связи с этим при ЦМВ-положительном статусе пациента предпочтительным является использование ЦМВ-положительного донора [4]. ЦМВ-статус донора и пациента определяется посредством выявления ЦМВ-IgG в сыворотке крови. Однако важно помнить, что у пациентов с первичными иммунодефицитами или при наличии вторичной агаммаглобулинемии для определения ЦМВ-статуса необходимо пользоваться методом полимеразной цепной реакции.

Такие факторы, как возраст, пол, беременности в анамнезе и группа крови также должны быть оценены специалистом для выбора оптимального

донора. При наличии нескольких доноров предпочтительным является донор более молодого возраста. Желательной является совместимость донора и реципиента по полу. Однако для пациента женского пола предпочтительным является донор мужского пола в случае, если альтернативная женщина-донор имеет в анамнезе несколько беременностей. Совместимость пары «донор–реципиент» по группе крови по системе ABO также является предпочтительной, учитывая вероятность развития гемолитических осложнений как при большой, так и при малой ABO-несовместимости [5].

Учитывая современный взгляд на проблему выбора донора, важно понимать следующее:

1. Предпочтительным является полностью HLA-совместимый сиблинг. Выбор между HLA-совместимым неродственным донором и парциально совместимым родственным (или гаплоидентичным) донором делается на основании срочности показаний при наличии в трансплантационном центре технологии, необходимой для обеспечения эффективности и безопасности такой ТГСК.

2. Дополнительные факторы соответствия пары «донор–реципиент» (ЦМВ-статус, возраст, пол, группа крови) также должны учитываться при выборе донора.

3. Практически у любого пациента есть донор ГСК, просто необходимо выбрать наиболее «выгодный» вариант с учетом особенностей заболевания и оптимальных для пациента сроков, обеспечение которых необходимо для максимальной результативности трансплантации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Balashov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2689-0569>

Shelikhova L.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Литература

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: МИА; 2003. 912 с.
2. Buck K., Wadsworth K., Setterholm M., Maiers M., Confer D., Hartzman R., et al. High resolution match rate of 7/8 or 9/10 or better for the be the match unrelated donor registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 759–63.
3. Балашов Д.Н., Масчан М.А., Скворцова Ю.В., Шелихова Л.Н., Новичкова Г.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Введение в технологию: учебное пособие. М.: ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; 2021. 80 с.
4. Bontant T., Sedlacek P., Balduzzi A., Gaspar B., Cesaro S., Einsele H., et al. Survey of CMV management in pediatric allogeneic HSCT programs, on behalf of the inborn errors, infectious diseases and pediatric diseases working parties of EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 276–9.
5. Wang Y., Wu D.P., Liu Q.F., Xu L.P., Liu K.Y., Zhang X.H., et al. Donor and recipient age, gender and ABO incompatibility regardless of donor source: validated criteria for donor selection for haematopoietic transplants. *Leukemia* 2018; 32: 492–8.