

ФГБОУ ВО «ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Кучер Максим Анатольевич

**РОЛЬ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ
ТАКТИКИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ И
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

14.01.21 – гематология и переливание крови

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор Б.В. Афанасьев

Санкт-Петербург – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ	
1.1. Современные представления о трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	17
1.2. Иммунологическая совместимость реципиента и донора гемопоэтических стволовых клеток	21
1.2.1. Роль HLA-совместимости	22
1.2.2. Роль ABO-совместимости	23
1.2.2.1. Иммунные осложнения при ABO-несовместимости. Острый и отсроченный гемолиз. Парциальная красноклеточная аплазия. Аутоиммунная гемолитическая анемия	26
1.2.2.2. Влияние ABO-несовместимости на сроки приживления и вероятность отторжения трансплантата	30
1.2.2.3. Влияние ABO-несовместимости на вероятность развития реакции «трансплантат против хозяина»	32
1.2.2.4. Влияние ABO-несовместимости на риск развития рецидива и общую выживаемость после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	33
1.2.2.5. Профилактика и лечение осложнений ассоциированных с ABO-несовместимостью	34
1.2.3. Несовместимость по системе резус и минорным антигенам эритроцитов при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	38
1.3. Источники гемопоэтических стволовых клеток и методы заготовки трансплантата	40
1.4. Заместительная гемотрансфузионная терапия при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	45

1.4.1.	Качество компонентов крови	53
1.4.2.	Иммуногематологический мониторинг при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	56
Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ		
2.1.	Клиническая характеристика пациентов	58
2.2.	Поиск донора, методы получения и источники трансплантата	65
2.3.	Методы клинического и лабораторного мониторинга	68
2.3.1.	Иммуногематологические методы исследования	69
2.3.2.	Критерии восстановления кроветворения и осложнений терапии	72
2.4.	Сопроводительная терапия	75
2.5.	Методы статистической обработки результатов исследования	79
Глава 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ И НЕЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ		
3.1.	Оценка общей выживаемости в зависимости от возраста и пола реципиента и донора ГСК	83
3.2.	Влияние диагноза и статуса заболевания на общую выживаемость	85
3.3.	Оценка общей выживаемости в зависимости от группы крови реципиента	89
3.4.	Оценка общей выживаемости в зависимости от группы крови донора ГСК	94
3.5.	Оценка общей выживаемости пациентов в зависимости от вида и качества трансплантата ГСК	97
3.6.	Влияние вида трансплантации, степени HLA-совместимости, режима кондиционирования, схемы профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на общую выживаемость	100
3.7.	Влияние острой и хронической реакции «трансплантат против	106

	хозяина», посттрансплантационного рецидива на общую выживаемость	
3.8.	Оценка общей структуры летальности и влияния основных осложнений раннего периода (до Д+100) на общую выживаемость пациентов после алло-ТГСК	109
Глава 4. ВЛИЯНИЕ АВО-СТАТУСА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК		
4.1.	Частота встречаемости АВО-несовместимости, влияние на общую выживаемость, риск развития острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина»	112
4.2.	Сроки приживления трансплантата и смена группы крови в зависимости от варианта АВО-несовместимости	129
4.3.	Развитие и частота осложнений ассоциированных с наличием АВО-несовместимости	138
Глава 5. МОДЕЛИ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК – РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА		
5.1.	Первичная прогностическая модель общей выживаемости	140
5.2.	Прогностическая модель общей выживаемости при частичной HLA-совместимости	144
5.3.	Прогностическая модель общей выживаемости при полной HLA-совместимости	150
5.4.	Прогностическая модель общей выживаемости при использовании гаплоидентичного донора	155
Глава 6. ЗАГОТОВКА ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ «ПЛОХИХ МОБИЛИЗАТОРОВ»		
Глава 7. ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГЕМОТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ		
		161

АУТОЛОГИЧНОЙ И АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК	
Глава 8. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	171
ВЫВОДЫ	199
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	201
ПРИЛОЖЕНИЯ	207
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	215
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	217

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – это современный и эффективный метод лечения ряда солидных опухолей, гематологических, аутоиммунных и наследственных заболеваний у взрослых и детей, включающий проведение цитостатической и/или лучевой терапии с последующим введением гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) с целью восстановления функций костного мозга в случаях его повреждения или дефектов (Афанасьев Б.В. и др., 2015).

Ключевыми факторами успеха являются статус основного заболевания на момент начала терапии, а в случае ТГСК от аллогенного (алло-ТГСК) и гаплоидентичного донора (гапло-ТГСК) – степень совместимости по лейкоцитарным антигенам (HLA-совместимость) между реципиентом и донором ГСК (Gratwohl A et al, 2011; Han X, 2012; Афанасьев Б.В. и др., 2016).

В настоящее время цитостатическая терапия и ТГСК представляют собой последовательный диагностический и лечебный процесс, сопряженный с высоким риском рецидива основного заболевания, развития иммунных, инфекционных осложнений, геморрагического синдрома, полиорганной токсичности (Савченко В.Г., 2012; Паровичникова Е.Н. и др., 2015). Эффективность ТГСК во многом зависит от грамотного и своевременного решения ряда организационных вопросов, реализации в полном объеме сопроводительной и заместительной гемотрансфузионной терапии (Румянцев А.Г. и др., 2003; Forman SJ et al, 2016).

Метод алло-ТГСК от момента определения показаний к его применению до излечения основного заболевания, условно представляет собой технологическую процедуру, каждая последующая ступень которой невозможна без предыдущей, и включает основные этапы (Зубаровская Л.С. и др., 2007):

- определение показаний к лечению;

- подготовка реципиента (достижение ремиссии или снижение объёма опухолевой массы);
- поиск и активация оптимального донора ГСК;
- выбор источника трансплантата;
- мобилизация ГСК (при необходимости);
- процедура заготовки трансплантата;
- транспортировка трансплантата из центра заготовки в центр трансплантации и/или криоконсервация (при необходимости);
- проведение режима кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ);
- внутривенная инфузия ГСК;
- сопроводительная терапия (антибактериальная, гемотрансфузионная, антиэметическая, нутритивная терапия, психологическое сопровождение);
- диагностика и терапия потенциальных посттрансплантационных осложнений;
- мониторинг минимальной остаточной болезни и профилактика рецидива заболевания;
- повышение качества жизни и реабилитация.

С момента начала применения метода ТГСК с середины XX века происходит повышение доступности и безопасности метода. Однако существуют актуальные проблемы, находящиеся в компетенции трансфузионной медицины, которые могут ограничивать повышение эффективности ТГСК.

В первую очередь это вопросы поиска совместимого по HLA-системе донора ГСК в случае алло-ТГСК с помощью международных и отечественных поисковых систем и баз данных. Из-за особенностей популяционного состава Российской Федерации и социального обустройства общества, только 10-15% реципиентов-россиян имеют HLA-совместимого родственного донора ГСК и 70% имеют возможность нахождения неродственного донора (Алянский А.Л. и др., 2016).

Второй этап – это выбор наиболее оптимального источника ГСК, метода их мобилизации и технологии получения в зависимости от диагноза, состояния гемопоэза, наличия донора, его соматических и антропометрических характеристик, информированного согласия. Основные виды ГСК включают стволовые клетки костного мозга (КМ), гемопоэтические стволовые клетки крови (ГСКК), пуповинную кровь (ПК) или их сочетание (Stevens CE et al, 2011; Ballen KK et al, 2013; Forman SJ et al, 2016). Актуальной проблемой на сегодняшний день является недостаточная эффективность мобилизации и, соответственно, невозможность заготовки достаточного количества ГСК у значительной группы пациентов-кандидатов на проведение аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК), особенно с предельной цитостатической предлеченностью в анамнезе. Для решения этой проблемы широко применяют введение цитостатических препаратов изолированно или в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), селективным обратимым антагонистом хемокинового CXCR4-рецептора, схемы введения которых постоянно совершенствуются (Keap LS et al, 2011; Mohty M et al, 2013; Maschan AA et al, 2015). В дальнейшем при необходимости ГСК подвергаются процессингу: фракционированию, культивированию, криоконсервированию, оценке и контролю качества трансплантата с последующей реинфузией ГСК реципиенту (Румянцев А.Г. и др., 2003; Gajewski JL et al, 2008; Panch SR et al, 2017).

Третий важный этап – трансфузиологическое обеспечение при ТГСК на фоне длительной панцитопении, который заключается в профилактике и лечении анемического синдрома, возможных геморрагических и иммунологических осложнений, белково-энергетической недостаточности, восполнении плазменных факторов свёртывания за счет использования заместительной гемокомпонентной терапии компонентами и препаратами крови, кровезаменителями, в частности растворами для парентерального питания (Румянцев А.Г. и др., 2002; Балашов Д.Н. и др., 2013; Baumgartner A et al, 2017). В этот период основную сложность представляют алло-ТГСК несовместимые по системе антигенов эритроцитов

системы ABO, резус-фактору и пациенты с аллоиммунизацией и перегрузкой железом в результате длительного трансфузионного анамнеза. Наличие иммунологической совместимости по HLA-системе между донором ТГСК и реципиентом, не исключает наличия ABO- и резус-несовместимости в 30-50% случаев, что может спровоцировать развитие целого ряда жизнеугрожающих иммунологических осложнений (Rowley SD et al, 2011; Сидоркевич С.В. и др., 2014; Staley EM et al, 2016). Среди них острый и отсроченный гемолиз, парциальная красноклеточная аплазия (ПККА), острая и хроническая РТПХ, отторжение трансплантата, которые могут негативно влиять на эффективность ТГСК за счёт увеличения летальности и снижения качества жизни (Jagasia M et al, 2012; Inamoto Y et al, 2013). При ABO-несовместимости требуется оптимизация заготовки, хранения гемокомпонентных сред и совершенствование иммуногематологического контроля (Фрегатова Л.М., 1998; Чечёткин А.В. и др., 2013). В то же время, результаты научных работ, посвященных вопросам влияния ABO-статуса на эффективность алло-ТГСК, часто имеют прямо противоположные результаты, что требует проведения новых исследований и всесторонний анализ полученных данных.

Большое значение в рамках многокомпонентной сопроводительной терапии при ТГСК имеет нутритивная терапия, которая включает диагностику нутритивного статуса, определение энергетических затрат и потребностей в нутриентах, непосредственно реализацию питания и мониторинг возможных осложнений. Неадекватный нутритивный статус при ТГСК повышает вероятность развития и усугубляет степень тяжести различных осложнений в посттрансплантационном периоде (Lipkin AC et al, 2005; Baumgartner A et al, 2017). В зависимости от интенсивности режима кондиционирования и вида трансплантации от 40 до 97% больных могут нуждаться в нутритивной поддержке (Bearman SI et al, 2000; Кучер М.А., 2011). К методам нутритивной терапии относятся низкомикробная диета, сипинг, энтеральное питание и парентеральное питание, которое является частным разделом клинической трансфузиологии.

Перспективным направлением парентерального питания является использование в схемах нутритивной терапии фармаконутрицевтиков и коррекция дефицита микроэлементов и витаминов – веществ, которые обладают иммуномодулирующими свойствами и играют важную роль в гемопоззе. К ним относятся глутамин, Ω -3 жирные кислоты, аргинин, таурин, цинк, медь и ряд других (Muscaritoli M et al, 2002; Rotta M et al, 2010; Forman SJ et al, 2016).

В целом реализация ТГСК затрагивает многие направления современной медицины – иммунологию, трансфузиологию, микробиологию и инфекционные болезни, клиническую лабораторную диагностику – без которых невозможно успешное осуществление метода.

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена наличием противоречивых данных о влиянии АВО- и резус-несовместимости в паре «реципиент-донор» при алло-ТГСК на течение посттрансплантационного периода.

Вторым аспектом является необходимость упорядочить и оптимизировать заместительную гемотрансфузионную терапию при различных видах ТГСК. Несмотря на наличие регламентирующих нормативно-правовых документов в области трансфузиологии в Российской Федерации: Приказ Минздрава РФ «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови» от 25 ноября 2002г. №363 (<http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rf-ot-25112002-n-363>); Приказ Минздрава РФ «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» от 02 апреля 2013г. №183н (<https://rg.ru/2013/08/28/donory-dok.html>); специализированного и единого документа, согласно которому обеспечивается гемотрансфузионная поддержка больных при ТГСК до сих пор не разработано. Только в настоящее время рабочая группа специалистов из профильных научных медицинских учреждений РФ – ФГБУ Гематологический научный центр МЗ РФ, ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова – формирует

рекомендательный документ, в котором будут отражены правила, показания и противопоказания к трансфузии эритроцитсодержащих компонентов при ТГСК.

Цель исследования

Изучить роль АВО-статуса между реципиентом и донором гемопоэтических стволовых клеток для разработки риск-адаптированных протоколов подготовки пациентов и заместительной гемотрансфузионной терапии при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Задачи исследования

1. Выявить частоту встречаемости АВО-несовместимости и оценить влияние на эффективность терапии при ТГСК от аллогенного родственного или альтернативных доноров
2. Определить степень влияния несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВО как самостоятельного прогностического фактора на развитие иммунных осложнений и течение посттрансплантационного периода при аллогенной ТГСК
3. Выявить комбинации взаимодействующих предикторов общей выживаемости в сочетании с АВО-несовместимостью, оказывающих влияние на эффективность терапии при ТГСК от аллогенных доноров
4. Определить частоту встречаемости (не)совместимости по системе резус (D, C, c, E, e, C^w) между донором ГСК и реципиентом и определить степень влияния этого фактора на общую выживаемость при аллогенной ТГСК
5. Оценить динамику развития донорского химеризма по антигенам эритроцитов системы АВО при аллогенной ТГСК
6. Изучить базовые медико-экономические показатели заместительной гемотрансфузионной терапии при аутологичной и аллогенной ТГСК и разработать рациональный алгоритм проведения заместительной гемотрансфузионной терапии при ТГСК

7. Оценить эффективность схемы Г-КСФ + антагонист хемокинового CXCR4-рецептора (плериксафор) при заготовке трансплантата ГСК у пациентов «плохих мобилизаторов» в зависимости от количества CD34⁺ клеток

Основные положения, выносимые на защиту

1. Частота проведения алло-ТГСК при АВО-несовместимости по группе крови между донором и реципиентом в Российской Федерации выше по сравнению с аналогичным показателем в других странах
2. АВО-несовместимость по группе крови приводит к снижению эффективности лечения в раннем периоде и в течение первого года у пациентов с лейкозами, находившихся в ремиссии заболевания в момент выполнения алло-ТГСК. Влияние этого фактора нивелируется при оценке долгосрочной общей выживаемости ввиду усиления негативного воздействия других присоединившихся факторов (рецидив, РТПХ, инфекции)
3. Наличие Rh- фактора и фенотипа ddcsee у реципиента или донора ассоциировано со снижением однолетней общей выживаемости пациентов с острыми лейкозами после алло-ТГСК
4. Прогноз пациентов с острыми лейкозами в ремиссии в раннем периоде (до Д+100) после алло-ТГСК хуже при комбинации миелоаблативного режима подготовки и наличия большой АВО-несовместимости между донором и реципиентом, что необходимо учитывать при выборе режима кондиционирования
5. Наличие АВО-несовместимости по группе крови непосредственно не ассоциировано с развитием острой и хронической РТПХ, но в комбинации является дополнительным фактором, снижающим 10-летнюю общую выживаемость пациентов
6. Комбинации факторов, отражающих характеристики пациента, источник ГСК, степень HLA-совместимости и режим кондиционирования не влияют на скорость приживления ГСК донора, в то время как наличие АВО-несовместимости негативно влияет на сроки становления химеризма по группе крови

7. Потребность в заместительной гемотрансфузионной терапии зависит от вида ТГСК (аутологичная, аллогенная), при алло-ТГСК от АВО-совместимости по группе крови между донором и реципиентом. Использование высококачественных компонентов крови снижает потребность в них и повышает безопасность гемотрансфузий, но приводит к увеличению прямых финансовых затрат

8. Применение плериксафора у пациентов «плохих мобилизаторов» при уровне $<20 \times 10^6$ CD34⁺ кл/мкл после мобилизации Г-КСФ, позволяет заготовить трансплантат ГСК в 89,8% случаев

Научная новизна исследования

Впервые в одном исследовании на примере большой группы пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови и наследственными заболеваниями, выполнен комплексный анализ влияния АВО-статуса и системы резус в паре «реципиент-донор» на эффективность лечения при различных видах алло-ТГСК, источниках ГСК, режимах кондиционирования. Оценено влияние АВО-несовместимости на общую выживаемость (ОВ), сроки приживления трансплантата и на частоту развития иммунологических осложнений. С помощью многофакторного анализа, выявлены сочетания предикторов в зависимости от АВО-не(совместимости), оказывающих влияние на результаты лечения при алло-ТГСК. Определена роль и проведена оптимизация некоторых разделов трансфузионной медицины, позволяющих повысить доступность и эффективность метода ТГСК: разработан и внедрён в клиническую практику алгоритм мобилизации ГСК с использованием плериксафора у пациентов из категории «плохих мобилизаторов» в зависимости от количества CD34⁺ клеток.

Практическая значимость исследования

Предтрансплантационная подготовка трансплантата донора в зависимости от типа АВО-несовместимости, соблюдение разработанного алгоритма заместительной гемотрансфузионной терапии при ТГСК, включающего консультативное сопровождение врачом-трансфузиологом, мониторинг смены

группы крови и резус-фактора и применение рациональной лечебной тактики заместительной гемокомпонентной терапии, привели к уменьшению иммунологических осложнений при алло-ТГСК. Выполненный анализ основных количественных медико-экономических показателей заместительной гемотрансфузионной терапии при различных видах ТГСК, представляет возможность прогнозировать потребность в гемокомпонентах и заранее планировать финансовые затраты и снабжать пациента оптимальными с точки зрения эффективности и безопасности компонентами крови. Применение новых методов мобилизации ГСК позволило заготавливать оптимальный по количеству и качеству трансплантат у пациентов ранее не имевших возможности получать терапию методом ауто-ТГСК. Проведённый объём организационно-административной работы совместно с отделением переливания крови ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, способствовал внедрению в практику приказа Минздрава РФ «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» №183н от 02 апреля 2013г., локального приказа о «Правилах назначения компонентов крови в клиниках университета» №224 от 11.04.2013, что позволило рационализировать заместительную гемокомпонентную терапию в клиниках ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова.

Внедрение результатов исследования

Положения диссертации используются в работе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой (НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачёвой), ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, станция переливания крови, отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга №1 и №2, в лекциях и практических занятиях со студентами, интернами, клиническими ординаторами, аспирантами, врачами гематологами и трансфузиологами, слушателями факультета последипломного образования ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ.

Структура работы

Работа выполнена в клинике НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой; ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ (директор – засл. врач РФ, д.м.н., профессор Афанасьев Б.В.). Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы посвящённой характеристике пациентов и методам исследования, пяти глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 246 страницах машинописного текста. Текст иллюстрирован 53 рисунками и 29 таблицами. Библиографический указатель включает 231 литературных источников, из них – 194 зарубежных авторов.

Апробация и реализация работы

Основные теоретические и практические положения диссертации представлены в виде устного доклада на: XV международном конгрессе диетологов и нутрициологов «Питание и здоровье» (Москва, 2013); Международной межконтинентальной интерактивной конференции «Санофи гематология» (Стамбул, 2014); Совете экспертов «Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток крови» (Санкт-Петербург, 2014); Ежегодном симпозиуме Европейской группы по трансплантации костного мозга (EBMT) (Стамбул, 2015); Российско-норвежском научном семинаре «Здоровье, благополучие и технология» (Санкт-Петербург, 2015); VIII Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные направления биохимии человека» (Санкт-Петербург, 2015); X Конгрессе азиатского подразделения международного общества детской онкологии (Москва, 2016); XVI Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине критических состояний» (Санкт-Петербург, 2016); Круглом столе: «Проблемы нутритивной недостаточности у детей с онкологическими заболеваниями» (Санкт-Петербург, 2016); X международном симпозиуме памяти Р.М.Горбачевой «Трансплантация стволовых гемопоэтических клеток у детей и взрослых» (Санкт-Петербург, 2016). В виде

постерного доклада на Ежегодном симпозиуме EBMT (Марсель, 2017). Опубликовано статьи в журналах: Современная онкология, Вестник гематологии, Центрально-азиатский медицинский журнал, Консилиум главных врачей, Здравоохранение Таджикистана, Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, Vox Sanguinis, Вопросы Диетологии, Клиническая онкогематология, Гематология и трансфузиология, Российский журнал детской гематологии и онкологии, Трансфузиология, Онкогематология, Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. По теме диссертации опубликовано 39 научных работ, из них 15 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

1.1. Современные представления о трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

В последние годы ауто- и алло-ТГСК стала рутинным методом лечения целого ряда онкологических, гематологических и наследственных заболеваний (Gratwohl A et al, 2010; Афанасьев Б.В. и др., 2015). В 2012 году общее количество выполненных ТГСК у взрослых и детей превысило 1 000 000 (Passweg JR et al, 2015). Данные достижения стали возможными благодаря накоплению опыта выполнения ТГСК во всем мире с середины XX века, увеличению эффективности и безопасности лечения путём внедрения в практику более точных и ранних методов диагностики, в том числе минимальной остаточной болезни.

Развитие ТГСК тесно связано с трансфузионной медициной – интегральной научной дисциплиной и практической отраслью здравоохранения, главной целью которой является разработка способов и средств управления функциями организма путем направленного воздействия на объем, состав и свойства крови (таблица 1).

Таблица 1. Разделы трансфузионной медицины

Общая	Производственная	Клиническая
Трансфузионная гематология	Организация службы крови	Трансфузионная клиническая патофизиология
Иммуногематология	Донорство	Методика и техника трансфузионной терапии

Продолжение таблицы 1

Трансфузионная фармакология	Технология получения трансфузионных средств	Посттрансфузионные осложнения
Трансфузионная микробиология	Трансфузионная биотехнология	Экстракорпоральная гемокоррекция
Трансфузионная криобиология	Служба иммунологического типирования	Искусственное кровообращение (перфузиология)
Трансфузионная экспериментальная патофизиология	Служба контроля качества	

Одновременное с гематологией совершенствование трансфузионной медицины позволило вывести метод ТГСК на новый качественный уровень за счёт того, что вопросы, находящиеся в компетенции общей, производственной и клинической трансфузиологии, тесно соприкасаются и имеют большое значение при проведении ТГСК.

Прежде всего, успешное выполнение алло-ТГСК невозможно без наличия HLA-совместимого донора костного мозга. Первоначальный поиск проводится среди доноров-родственников, эффективность которого составляет 30%. Однако у пациентов-россиян в результате особенностей социального устройства общества (семьи с малым количеством детей) и многонационального населения, по нашим данным только в 10-15% случаев может быть найден совместимый по генам системы HLA родственник донор (Алянский А.Л. и др., 2016). При отсутствии донора в семье, последующий поиск неродственного донора осуществляется в международном регистре – «Bone Marrow Donors Worldwide» (BMDW), объединяющим более 27 млн. доноров по всему миру, что сопряжено со значительными организационными сложностями и финансовыми затратами. Из-за

особенностей генотипа, только для 70-80% россиян может быть найден HLA-совместимый неродственный донор в международной базе данных. В связи, с чем усилия трансплантационных центров Российской Федерации, в том числе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачёвой, направлены на создание и совершенствование единого российского регистра доноров костного мозга и on-line платформы – «Bone Marrow Donor Search» (BMDS, www.dmds.info). Развитие и внедрение системы BMDS в рутинную клиническую практику позволит увеличить доступность алло-ТГСК, значительно упростить и на несколько порядков удешевить поиск неродственного донора ГСК для пациентов – граждан России. Первые результаты работы регистра доноров костного мозга на базе НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой показали свою эффективность и востребованность среди профильных клиник Российской Федерации и Республики Казахстан при сравнимом качестве трансплантата по сравнению с международной базой данных BMDW (Афанасьев Б.В. и др., 2016).

Ключевое значение имеет процедура и возможность заготовки трансплантата ГСК, особенно у пациентов «плохих мобилизаторов».

Следующим фактором успеха при ТГСК является повышение «управляемости» и «таргетности» лечения за счёт использования новых режимов кондиционирования и оптимизации схем профилактики РТПХ. Режим кондиционирования – это сочетание цитостатических препаратов и/или тотального облучения тела перед инфузией трансплантата с целью циторедуктивного эффекта и создания условий иммунологической толерантности для приживления ГСК донора. Применительно к современным режимам кондиционирования можно говорить об их цитотоксическом и иммуноадаптивном воздействии. При использовании схемы терапии с увеличенной дозой химиопрепаратов – миелоаблативной (МАК), достигается более выраженный цитотоксический эффект, в обратном случае – при немиелоаблативном режиме (РИК) – превалирует иммуноадаптивный эффект.

Определяющую роль в раннем посттрансплантационном периоде, который сопряжен с развитием иммунных, инфекционных, геморрагических и токсических осложнений, приобретает своевременность и качество сопроводительной терапии.

Прежде всего, это заместительная гемотрансфузионная терапия и обеспечение производства иммуноадаптивных компонентов – концентрата донорских лимфоцитов, НК-клеток, мезенхимальных клеток, в меньшей степени – гранулоцитов. Трансфузионная медицина также способствует повышению эффективности сопроводительной терапии в посттрансплантационном периоде за счет развития нутритивной терапии, арсенала кровезаменителей, искусственных или альтернативных переносчиков кислорода и эфферентных методов коррекции септических состояний, протезирования функции отдельных органов – почек, печени, как правило, при развитии синдрома полиорганной недостаточности.

Нутритивная часть трансфузионной медицины представлена парентеральным питанием, которое востребовано у 40-50% реципиентов ауто-ТГСК и в 90-95% случаев при алло-ТГСК. За последнее время парентеральное питание из простого метода, с точки зрения выполняемой функции, направленного на восполнение энергии, эволюционировало в дополнительную терапевтическую опцию, позволяющую оказывать влияние на регенерацию поврежденных слизистых желудочно-кишечного тракта и, обладающую иммуномодулирующим эффектом. Первостепенное значение нутритивная терапия приобретает при развитии хронической формы РТПХ с поражением пищеварительного тракта у 10-60% реципиентов алло-ТГСК, при которой организм испытывает грубые нарушения метаболизма витаминов, микроэлементов, желез внутренней секреции (Van der Meij BS et al, 2013). Дополнительным отягощающим фактором при РТПХ, является длительное лечение глюкокортикостероидами, которые являются терапией I линии, и приводят к развитию остеопороза, миопатии, снижению качества жизни. Как правило, у пациентов с хронической формой РТПХ развивается кахексия из-за сочетания синдрома мальдигестии, мальабсорбции, гиперкатаболизма, которая в

конечном итоге способствует снижению адаптационных резервов организма и возникновению летальных инфекционных осложнений. Во многих случаях только комбинация энтерального, парентерального питания и стимуляторов аппетита может поддерживать адекватные параметры нутритивного статуса. Современные препараты для парентерального питания и системы доставки позволяют использовать данный вид нутритивной терапии в течение длительного времени как в стационарных и амбулаторных условиях, так и на дому.

В более отдаленной перспективе в посттрансплантационном периоде большое значение имеет мониторинг минимальной остаточной болезни преимущественно с помощью цитогенетических, молекулярно-биологических методов, и мероприятия направленные на профилактику возникновения рецидива основного заболевания, например поддерживающая цитостатическая терапия, инфузия донорских лимфоцитов.

1.2. Иммунологическая совместимость реципиента и донора гемопоэтических стволовых клеток

Ключевым фактором при ТГСК является доступность этого вида лечения.

В случае ауто-ТГСК ограничивающим фактором является невозможность заготовить аутологичный трансплантат в результате различных причин: сниженный соматический статус пациента, недостижение ремиссии, тяжелая цитостатическая и лучевая предлеченность, генетические особенности.

Для алло-ТГСК это отсутствие неродственного донора с оптимальными характеристиками. В настоящее время успешный поиск возможен только у 70% пациентов из-за аллельного полиморфизма генов HLA-системы (Алянский А.Л. и др., 2016). В результате развития регистров доноров костного мозга, в том числе и в Российской Федерации, и внедрения в практику гаплоидентичных источников трансплантата, метод в ближайшей перспективе может стать применимым практически у любого пациента (Бубнова Л.Н. и др., 2015).

1.2.1. Роль HLA-совместимости

Совместимость по HLA-системе тканевых антигенов (большой комплекс гистосовместимости – МНС) между донором и реципиентом, расположенной на 6 хромосоме, по-прежнему наиболее важный фактор успеха при проведении аллотрансплантации. В структуру HLA входит два класса генов. I класс состоит из 3 локусов – HLA-A, HLA-B, HLA-C. II класс содержит локусы HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR, молекулы которых преимущественно представлены на иммунокомпетентных клетках (моноциты, макрофаги, дендритные клетки). Особенностью генов HLA является их высокий полиморфизм, то есть большое количество вариантов одного гена – аллелей (Будчанов Ю.И., 2012; Кузьмич Е.В., 2015). Молекулы, закодированные МНС, являются главными антигенами, которые стимулируют отторжение аллогенного трансплантата. Эти антигены представлены на всех ядродержащих клетках и тромбоцитах (HLA-I). Наибольшее их количество содержится в лимфоидной ткани (лимфоциты, макрофаги), наименьшее на клетках паренхиматозных органов.

От степени HLA-совместимости во многом зависит вероятность приживления трансплантата, развитие иммунологических осложнений: острой и хронической РТПХ (Jansen J et al, 2009). Оптимальным вариантом подбора неродственного донора признано соответствие пары «донор-реципиент» по 10 HLA-аллелям – HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, которые определяются методом типирования высокого разрешения.

Важно помнить, что в результате длительного гемотрансфузионного анамнеза, предшествующих беременностей, сыворотка реципиента может содержать высокий титр анти-HLA антител против донорских антигенов HLA. Определение наличия в крови реципиента преформированных (предсуществующих) антител, имеющих HLA-специфичность, получило название кросс-матч реакции, которая может использоваться для выявления наиболее подходящего донора ГСК.

Алло-ТГСК оказывает выраженное воздействие на организм реципиента и включает не только смену костномозгового кроветворения, иммунной системы, группы крови и резус-фактора, но и изменение генетической структуры негемопозитических тканей. Среди которых и эндотелиальные клетки, которые подвергаются массивному повреждающему действию в результате химиолучевого лечения до ТГСК, режима кондиционирования, иммунных комплексов, и нуждаются в репаративных процессах. Согласно научным данным, эндотелиальные клетки донорского происхождения могут оказывать регенеративное действие в случае острой РТПХ – до 25% таких клеток обнаружено при биопсии кожи у реципиентов ГСК различных по половой принадлежности (Willemze AJ et al, 2009). Однако надежды на то, что эндотелиальные клетки донора являются важным механизмом обновления клеток эндотелия и регенерации сосудов после ТГСК в настоящее время не подтверждаются. В посттрансплантационном периоде только в 0,9-3,3% случаев определялся химеризм эндотелиальных клеток донора методом иммуногистохимии и флуоресцентной *in situ* гибридизации (Mueller RJ et al, 2011).

1.2.2. Роль АВО-совместимости

В отличие от органной трансплантологии, при которой только в последнее время стало возможным трансплантировать, например разнотипные почки и печень, за счет селективного и неселективного подавления иммунной системы реципиента, различия по группе крови при ТГСК не являются определяющим лимитирующим фактором. Прежде всего это связано с тем, что антигены эритроцитарных систем отсутствуют на уни- и полипотентных стволовых клетках. Однако существуют данные указывающие на негативное влияние несоответствия по группе крови на эффективность лечения методом ТГСК (Klump TR 1991; Staley EM et al, 2016).

Несмотря на большое количество исследований, до настоящего времени недостаточно точно определена роль АВО-несовместимости в качестве прогностического фактора развития осложнений при проведении алло-ТГСК, которая определяется в 25-50% случаев (Rowley SD et al, 2011; Worel N., 2016). Неопределённый статус связан с тем, что изучение влияния АВО-несовместимости требует проведения крупных наблюдений с включением однородных групп пациентов, которые являются единичными. В Российской Федерации из-за меньшего опыта выполнения ТГСК по сравнению с ведущими мировыми трансплантационными центрами, существует всего несколько исследований посвященных этой проблематике (Фрегатова Л.М., 1998). На примере 34 пациентов с различными видами АВО-несовместимости показана эффективность предтрансплантационной подготовки трансплантата и сеансов обменного плазмафереза у реципиентов с повышенным титром изогемагглютининов (Бурцев А.А., 2006).

Различия по группе крови и системе резус при наличии полной 10/10 HLA-совместимости между донором ГСК и реципиентом возможны из-за того, что гены кодирующие гликозилтрансферазы системы АВО находятся на 9 хромосоме и наследуются отдельно от HLA-системы человека (Yamamoto F 2004; Petz LD 1998).

Системность и распространенность клинических проявлений при АВО-несовместимости прежде всего обусловлены локализацией иммуноактивных антигенов системы АВО, которые представлены не только на эритроцитах, но и на других клетках и тканях организма: тромбоцитах, лимфоцитах, эндотелии сосудов и органов (почек, печени, сердца); циркулируют в плазме (Daniels G 2009; Gehrie EA et al, 2013).

Существует три варианта или типа АВО-несовместимости – малая (20-25% всех случаев ТГСК), большая (20-25%) и комбинированная (5%) или бинаправленная (таблица 2), (Both GS et al, 2013; Worel N et al, 2008).

Таблица 2. Варианты АВО-несовместимости

Реципиент	Донор О(I)	Донор А(II)	Донор В(III)	Донор AB(IV)
О(I)	-	Большая	Большая	Большая
А(II)	Малая	-	Комбинированная	Большая
В(III)	Малая	Комбинированная	-	Большая
AB(IV)	Малая	Малая	Малая	-

Малая несовместимость возникает при трансфузии донорского трансплантата с изогемагглютинидами α и β (группа О(I) донора реципиенту со А(II) или В(III) групповой принадлежностью или группа донора А(II) или В(III) в группу АВ(IV) реципиента). При таком сочетании повышенный титр антител в плазме донора способен провоцировать развитие острого гемолиза. Особенно повышается риск гемолиза при сниженном количестве плазмы у реципиента по отношению к объему плазмы донора. В дальнейшем, учитывая способность донорских В-лимфоцитов продуцировать изогемагглютинины против эритроцитов реципиента (синдром «пассажирских» лимфоцитов), возможно возникновение отсроченного гемолиза в среднем на 5-15 день после ТГСК (Rowley SD 2001). Диагноз, как правило, подтверждается положительным прямым антиглобулиновым тестом (прямая проба Кумбса), наличием донорских антител. У многих пациентов с малой АВО-несовместимостью выявляется положительная прямая проба Кумбса, но только у 10-15% из них развивается гемолиз (Laurencet FM et al, 1997). Высказывается мнение о том, что наличие малой АВО-несовместимости помимо гемолиза может увеличивать частоту синусоидального обструктивного синдрома, в результате экспрессии антигенов группы крови на эндотелиальных клетках печеночных протоков и их разрушающего взаимодействия с антителами донора (Lapierre V et al, 2005).

Большая АВО-несовместимость характеризуется наличием в плазме реципиента изогемагглютининов (анти-А, анти-В, анти-А+В) к антигенам

эритроцитов системы ABO донора и встречается при трансфузии трансплантата группы A(II), B(III), AB(IV) реципиенту с группой крови – O(I), а также трансплантата донора группы AB(IV) реципиенту со A(II), B(III) группой.

Основные осложнения характерные для данного вида несовместимости – острый гемолиз, отсроченное приживление эритроидного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков и ПККА. Риск возникновения этих проявлений зависит от функциональной активности иммунной системы реципиента и количества эритроцитов донора в трансплантате.

При комбинированной ABO-несовместимости антигены и изогемагглютинины присутствуют как в донорском трансплантате, так и у реципиента (например, трансфузия группы A(II) в группу B(III) или наоборот) и, соответственно возможно развитие осложнений характерных для малой и большой типов несовместимости. Тем не менее, нет четких данных указывающих на то, что комбинированная ABO-несовместимость является более неблагоприятной с точки зрения повышенного риска развития РТПХ и посттрансплантационной летальности (Kim JG et al, 2005; Seebach JD et al, 2005).

1.2.2.1. Иммунные осложнения при ABO-несовместимости. Острый и отсроченный гемолиз. Парциальная красноклеточная аплазия. Аутоиммунная гемолитическая анемия

ABO-несовместимость представляет опасность, прежде всего в связи с риском развития острого или отсроченного гемолиза.

Острый внутрисосудистый гемолиз может возникать при всех типах ABO-несовместимости: при большой – в результате трансфузии иногруппных эритроцитов, которые разрушаются антителами реципиента; в случае малой – из-за высокого уровня изогемагглютининов к эритроцитам реципиента в плазме донора. Клинически и лабораторно острый гемолиз проявляется непосредственно во время трансфузии и/или в первые часы после трансплантации, как правило, возникает при содержании эритроцитов более 200-450 мл, плазмы более 1000мл в

трансплантате (Rowley SD 2001). Острый гемолиз характерен при использовании КМ в качестве источника ГСК из-за значимого содержания плазмы и эритроцитов донора. В то время как трансплантат, произведенный методом цитафереза ГСКК, содержит приблизительно только 8-15 мл эритроцитов и 200-500 мл плазмы и не нуждается в дополнительных процедурах очистки.

Клинически значимый отсроченный гемолиз определяется в 5-30% случаев ТГСК с малой или комбинированной АВО-несовместимостью. Возникает в течение 7-14 дней после ТГСК в результате повышенной продукции В-лимфоцитами донора изогемагглютининов к антигенам эритроцитов реципиента, так называемом синдроме «пассажирских» лимфоцитов (Klumpp TR 1991; Bolan CD et al, 2001; Worel N et al, 2002). Основной диагностический критерий синдрома «пассажирских» лимфоцитов – выявление анти-А и/или анти-В антител (IgM и IgG) донора к эритроцитам реципиента (Hows J et al, 1986). Точных критериев развития иммунного гемолиза при синдроме «пассажирских» лимфоцитов нет, но на дебют этого осложнения может указывать увеличение уровня лактатдегидрогеназы на 50% по сравнению с предыдущей контрольной точкой, снижение гемоглобина на 20 г/л за 24 часа, увеличение непрямого билирубина. Базовое определение IgM и IgG антител к АВО-антигенам реципиента в крови – дешевый и быстрый тест – способствует своевременному выявлению синдрома «пассажирских лимфоцитов» и может служить предиктором развития тяжелых форм РТПХ (Zaimoku Y et al, 2013).

ПККА – осложнение, возникающее при большой АВО-несовместимости, приблизительно у 3-29% реципиентов (Worel N et al, 2000; Bolan CD et al, 2001; Erker CG et al, 2005). По классификации Dessypris E.N. 2000 года – относится к приобретенной, вторичной ПККА ассоциированной с ТГСК (Dessypris EN 2000). Характеризуется ретикулоцитопенией <1% продолжительностью более 60 после ТГСК, при отсутствии предшественников эритропоэза в костном мозге в сочетании с наличием восстановления гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков. В основе патогенеза образование антител остаточными В-лимфоцитами

и/или плазматическими клетками реципиента, которые взаимодействуют с предшественниками эритроцитов донорского происхождения в костном мозге. При ПККА сохранена продукция эритроцитов из предшественников эритропоэза, однако восстановление эритроидного ростка замедлено из-за воздействия изогемагглютининов вырабатываемых плазматическими клетками реципиента (Griffith LM et al, 2005). Антитела реципиента нарушают нормальное созревание предшественников эритропоэза на стадии образования колониеобразующих единиц эритроцитов, которая является первым АВО антигенпрезентирующим этапом (Barge AJ et al, 1989). Риск ПККА возрастает при использовании РИК, АВО-несовместимой ТГСК – донор А(II), реципиент О(I), исходном повышенном титре анти-А изогемагглютининов, острой РТПХ (Bolan CD et al, 2001; Schetelig J et al, 2005). Как правило, ПККА разрешается самостоятельно в течение нескольких недель или месяцев (Volin L et al, 1990; Aung FN et al, 2013).

Аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) – редкое заболевание (17 случаев на 100 000 человек), вызванное аутоантителами против собственных эритроцитов, обладающее летальностью – 11% (Lechner K et al, 2010). В онкологии наиболее часто – 2,9-10,5%, встречается при лечении хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) с включением флударабина в схемы терапии (Myint H et al, 1995). При алло-ТГСК АИГА диагностируется в 0,2-4,4% случаев, и может дебютировать через 2 – 36 месяцев в результате дисрегуляции Т-клеточного иммунитета, вирусной инфекции или рецидива основного заболевания, и обладает высокой летальностью (Hoffman PC 2009; Yang Z et al, 2014; Ahmed I et al, 2015; Wang M et al, 2015).

В основе патогенеза образование антител лимфоцитами донора против антигенов эритроцитов донорского происхождения в результате потери механизмов аутоотолерантности. При этом не было получено данных о наличии остаточных клеток реципиента, что говорит об исключительно аутоиммунном механизме повреждения. Вероятность АИГА может возрасть при Т-клеточной деплеции трансплантата, ПК в качестве источника трансплантата, при

ферментопатиях и апластической анемии (АА) по сравнению с лейкозами, наличии хронической РТПХ, реактивации цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекция) и HLA-несовместимости (Drobyski WR et al, 1996; Yang Z et al, 2014; Ahmed I et al, 2015).

АИГА опасна развитием осложнений, среди которых выделяются венозный и легочный тромбоз, при котором поврежденные мембраны эритроцитов выделяют фосфатидилсерин и способствуют образованию протромбиназных комплексов. Вторым провоцирующим фактором тромбозов является побочное действие глюкокортикостероидов, которые используются в качестве терапии I-линии. Следующим осложнением является риск развития вторичных злокачественных заболеваний, которые могут достигать 18% всех случаев (Sallah S et al, 2001).

Заподозрить наличие АИГА можно при нормо- или макроцитарной анемии, ретикулоцитозе, сниженном уровне гаптоглобина, повышении лактатдегидрогеназы и непрямого билирубина, положительном прямом антиглобулиновом тесте. Выделяют идеопатическую (50%) и симптоматическую формы в результате лимфопролиферативных синдромов (20%), аутоиммунных заболеваний (20%), инфекций и опухолей. Существует классификация исходя из серологических характеристик, имеющая практическое значение: АИГА с тепловыми агглютинидами; АИГА с холодowymi агглютинидами. В первом случае на эритроцитах могут определяться IgG $\pm$ C3d, во втором случае – C3d (в случае титра холодowych антител $>1:512$).

Как правило, АИГА дебютирует остро с развитием выраженного анемического синдрома и дыхательной недостаточности. В первые часы и дни важным вопросом является коррекция анемии и немедленное начало терапии глюкокортикостероидами. Решение о гемотрансфузии всегда носит индивидуальный характер и зависит от скорости развития симптомов, степени анемии, виде АИГА и причинах её вызвавших. При отсутствии аллоантител –

гемотрансфузии одногруппной крови являются безопасными (Lechner K et al, 2010).

Классическими методами лечения идиопатической АИГА являются глюкокортикостероиды, спленэктомия и иммуносупрессанты. К более новым подходам в терапии относят применение внутривенных иммуноглобулинов с частотой ответов – 40%, даназол – 80%, ритуксимаб – 80-90% (Ahn YS 1990; Flores G et al, 1993; Zanella A et al, 2014). Высокая эффективность ритуксимаба (анти CD20⁺ моноклональное антитело) позволила рассматривать его в качестве терапии первой линии для «холодовой» и «тепловой» форм АИГА. При рефрактерных формах могут применяться альтернативные варианты лечения, в том числе ингибитор mTOR (сиролимус), при использовании которого изменяются сигнальные пути и подавляется активация лимфоцитов (Park JA et al, 2016). В случае с АИГА, происходит апоптоз аутореактивных лимфоцитов и усиление иммуномодулирующего действия регуляторных Т-клеток (Treg). При неэффективности многокомпонентной терапии, проводится терапия «спасения» высокими дозами циклофосфида или повторная ТГСК.

1.2.2.2. Влияние АВО-несовместимости на сроки приживления и вероятность отторжения трансплантата

Датой приживления трансплантата считается первый из двух (или трёх) последовательных дней повышения абсолютного числа нейтрофилов в периферической крови $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ без применения Г-КСФ. Отторжение или неприживление трансплантата может подтверждаться данными линейного химеризма (CD3⁺, CD19⁺, CD33⁺).

Степень влияния АВО-несовместимости на сроки приживления гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков остаётся спорным вопросом, даже учитывая тот факт, что антигены группы крови могут быть экспрессированы на поверхности мембран тромбоцитов и лимфоцитов (Cooling LW et al, 2005). В соответствии с данными Национальной программы доноров костного мозга США,

основанными на изучении 6978 алло-ТГСК, взаимосвязи между наличием АВО-несовместимости и сроками приживления – не выявлено (Kollman C et al, 2001). Результаты наблюдения рабочих групп Японии и Франции – 5549 и 1108 пациентов соответственно, свидетельствуют об обратном (Kimura F et al, 2008; Michalet M et al, 2008). В любом случае снижение скорости приживления трансплантата может быть связано с блокирующим действием антидонорских изогемагглютининов, которые взаимодействуют с антигенами А и В на поверхности нейтрофилов, тромбоцитов и их предшественников (Seebach JD et al, 2005).

Намного более неблагоприятной ситуацией является первичное неприживление (отторжение) трансплантата, которая характеризуется отсутствием достижения абсолютного числа нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$.

К основным причинам отторжения относят степень HLA-совместимости между донором ГСК и реципиентом, наличие прогрессии или рецидива основного заболевания на момент ТГСК, Т-клеточная деплеция трансплантата, РИК (Petersdorf EW et al, 1998; Remberger M et al, 2007). Ключевым иммунологическим аспектом в данном случае, является персистирование Т-лимфоцитов реципиента, повышающими вероятность отторжения, в то время как Т-лимфоциты донора способствуют приживлению.

Мнение ведущих специалистов в области ТГСК об АВО-несовместимости как факторе, который может оказывать негативное влияние на вероятность приживления, разделились: одни указывают на увеличение риска неприживления и снижения ОВ, другие не подтверждают эти данные (Buckner CD et al, 1978; Stussi G et al, 2002; Remberger M et al, 2007).

Крупный ретроспективный анализ (n=23272) посвященный первичному неприживлению трансплантата у пациентов, которым проводилась алло-ТГСК с МАК, позволил выявить несколько закономерностей. Частота неприживления составила 5,5%, которая была выше в группе реципиентов ГСК с КМ в качестве источника трансплантата, по сравнению с ГСКК – 7,3% и 2,5% соответственно.

Другими факторами риска были: миелопролиферативные заболевания, возраст <30 лет, HLA-несовместимость, реципиент мужчина – донор женщина, большая ABO-несовместимость, криоконсервация трансплантата, общее число ядросодержащих клеток (ЯСК) $\leq 2,4 \times 10^8/\text{кг}$ в трансплантате (Olsson RF et al, 2015).

Изучение влияния типа ABO-несовместимости на факт и скорость приживления эритроидного ростка, на примере нескольких крупных исследований и данных национальных регистров, свидетельствуют о том, что ABO-несовместимость может приводить к замедленному восстановлению эритроидного ростка и повышать интенсивность гемотрансфузий (Milkarek M et al, 2000; Kimura F et al, 2008; Blin N et al, 2010). В основе отсроченного приживления при большой и комбинированной ABO-несовместимости – поражающее действие изогемагглютининов реципиента против эритроцитов донора, что лабораторно и клинически проявляется сниженным числом ретикулоцитов и повышенной потребностью в гемотрансфузиях.

Таким образом, для подтверждения или опровержения влияния ABO-несовместимости на приживление трансплантата требуются дополнительные исследования с включением больших и однородных групп реципиентов ГСК с применением многофакторного анализа (Kimura F et al, 2008).

1.2.2.3. Влияние ABO-несовместимости на вероятность развития реакции «трансплантат против хозяина»

Пусковым механизмом развития острой РТПХ при ABO-несовместимых ТГСК может быть тот факт, что антигены системы ABO представлены не только на эритроцитах, лимфоцитах и тромбоцитах, но и на клеточных структурах и тканях не связанных с гемопоэзом: эндотелиоцитах, эпителиоцитах, факторе фон Виллебранда, которые являются клетками-мишенями для изоагглютининов и других антител (Stussi G et al, 2002).

В целом, вопрос о влиянии ABO-несовместимости на частоту возникновения и степень тяжести острой РТПХ остаётся спорным. Ряд

исследований указывает на более высокую частоту острой РТПХ III-IV степени при большой и малой несовместимости (Kimura F et al, 2008). Есть данные свидетельствующие о негативном влиянии малой и комбинированной АВО-несовместимости в развитии острой РТПХ тяжелой степени (Basigalupo A et al, 1988; Seebach JD 2005). С другой стороны результаты ряда крупных наблюдений не подтверждают наличие разницы в развитии острой РТПХ в группах с АВО-совместимой и АВО-несовместимой ТГСК (Mielcarek M et al, 2000; Kollman C et al, 2001; Goldman J et al, 2003).

К дополнительным факторам риска относят доноров с группой крови O(I), реципиентов и доноров старшего возраста, синдром быстрого приживления. При анализе ТГСК (n=414) с большой и малой АВО-несовместимостью между донором и реципиентом выявлена взаимосвязь с ГСКК в качестве источника трансплантата и более высокой вероятностью острой РТПХ II степени – 83% (Blin N et al, 2010). Стоит отметить, что в данном исследовании, в качестве режима кондиционирования использовались схемы на основе тотального облучения тела. Профилактика РПХТ отличалась в зависимости от интенсивности предтрансплантационной подготовки: при МАК применяли циклоспорин А + метотрексат, при РИК – циклоспорин + микофенолат мофетил.

Создается впечатление, что АВО-несовместимость может оказывать влияние на развитие РТПХ только в сочетании с более значимыми предикторами риска иммунологического конфликта, такими как степень HLA-совместимости, РИК и вид профилактики РТПХ.

1.2.2.4. Влияние АВО-несовместимости на риск развития рецидива и общую выживаемость после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

По данным многих наблюдений не была выявлена взаимосвязь между наличием АВО-несовместимости и повышенным риском рецидива основного

заболевания после ТГСК (Kollman C et al, 2001; Kimura F et al, 2008; Seebach JD et al, 2005).

Мнение и данные авторов относительно влияния АВО-несовместимости на общую выживаемость носят противоречивый характер – большинство из них не отмечают снижения общей выживаемости (Gutiérrez-Aguirre CH et al, 2014; Atay D et al, 2015). Крупное многоцентровое исследование у 3103 пациентов с лейкозами, у которых преимущественно использовался МАК, не выявило взаимосвязи между АВО-несовместимостью и повышенной летальностью (Seebach JD et al, 2005). С другой стороны, результаты японской группы, проанализировавшей результаты ТГСК у 5 549 пациентов, доказывают негативное влияние малой и большой АВО-несовместимости на общую выживаемость (Kimura F et al, 2008). Итоги 10-летнего опыта работы (n=1108) французской группы указывают на влияние малой АВО-несовместимости на общую выживаемость при РИК наряду с отсутствием ремиссии, включением антиtimoцитарного глобулина (АТГ) в схемы профилактики РТПХ (Michallet M et al, 2008).

Полученные разнонаправленные выводы говорят о необходимости продолжения исследовательской работы в области оценки влияния АВО-несовместимости на результаты ТГСК с помощью анализа больших по количеству и однородных групп пациентов, что будет способствовать выявлению факторов риска ассоциированных с АВО-несовместимостью.

1.2.2.5. Профилактика осложнений ассоциированных с АВО-несовместимостью

АВО-несовместимая ТГСК предъявляет высокие требования к гемотрансфузионной терапии с целью снизить вероятность развития острых и отсроченных иммунных осложнений. Меры профилактики включают два направления: манипуляции с донорским трансплантатом и иммуноадсорбция антител в плазме реципиента в предтрансплантационном периоде; в

посттрансплантационном периоде – соблюдение правил совместимых гемотрансфузий с учетом наличия иммунных систем донора и реципиента, до момента начала полноценного функционирования иммунной системы донора или её отторжения (таблица 3), (Worel N et al, 2007; Rowley SD et al, 2011).

Таблица 3. Методы подготовки трансплантата и иммуноадсорбция при АВО-несовместимых трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток

Вариант ABO-несовместимости	Манипуляции с трансплантатом	Терапевтический цитаферез
Большая: анти-донор изогемагглютинины реципиента $\geq 1:32$	ГСКК: <20 мл эритроцитов: без модификаций ≥ 20 мл эритроцитов: удаление эритроцитов КМ: удаление эритроцитов	обменный плазмаферез на основе СЗП АВ(IV) или раствора альбумина/NaCl 0,9%
Большая: анти-донор изогемагглютинины реципиента $\leq 1:16$	ГСКК: без модификаций КМ: без модификаций или удаление эритроцитов	обменный плазмаферез на основе СЗП АВ(IV) или раствора альбумина/NaCl 0,9%
Малая: анти-реципиент изогемагглютинины донора реципиента $\geq 1:256$	ГСКК и КМ: удаление плазмы	замена эритроцитов на эритроциты О(I) (экспериментальные данные)

Продолжение таблицы 3

Малая: анти-реципиент изогемагглютинины донора реципиента $\leq 1:128$	ГСКК: без модификаций КМ: без модификаций или удаление плазмы	замена эритроцитов на эритроциты O(I) (экспериментальные данные)
Комбинированная: анти-реципиент изогемагглютинины $> 1:128$	удаление эритроцитов и плазмы	-

Существует несколько технологий по элиминации эритроцитов: седиментация с 6% гидроксиптилкрахмалом, центрифугирование, сепарация в градиенте плотности, клеточная сепарация методом цитафереза (Crosskell M et al, 2009). Центрифугирование – наиболее простой, но самый неэффективный метод удаления эритроцитов. Седиментация с гидроксиптилкрахмалом позволяет удалить около 90% эритроцитов, но может значительно – на 10-50%, снизить общее число ЯСК. Сепарация в градиенте плотности с синтетическим полимером – фиколлоном, приводит к удалению 95% эритроцитов и сохраняет до 70% ЯСК. Методы цитафереза с применением различных сепараторов (Cobe Spectra, Caridian BCT; CS-3000, Baxter Fenwal, Deerfield, IL), удаляют до 98% эритроцитов и сохраняют 88% CD34⁺ клеток, 63-83% ЯСК.

Стоит отметить, что в настоящее время не существует строгих рекомендаций относительно наиболее эффективной стратегии профилактики иммунных осложнений при большой АВО-несовместимости, особенно в эру применения процедуры цитафереза для заготовки трансплантата (Booth GS et al, 2013).

Тем не менее, в случае большой АВО-несовместимости с целью предотвращения развития острого гемолиза терапевтическим решением может

являться уменьшение количества эритроцитов в трансплантате и усиление ингибирующего эффекта на В-лимфоциты с помощью добавления алемтузумаба в схемы профилактики РТПХ (Peggs KS et al, 2002).

Грозным осложнением при большой АВО-несовместимости является ПККА. Однако, учитывая низкую вероятность ПККА, возможность спонтанных ремиссий, снижение числа ГСК в процессе удаления эритроцитов из трансплантата, что особенно актуально при использовании ПК, проводить предтрансплантационную профилактику всем реципиентам не рекомендуется (Broxmeyer HE et al, 1989; Benjamin RJ et al, 1999). В случае развития ПККА и сохранении повышенного титра антидонорских антител более чем 60 суток после ТГСК, целесообразно начинать лечение, направленное на уменьшение количества циркулирующих изогемагглютининов (Bolan CD et al, 2001; Helbig G et al, 2005).

В настоящее время нет чётких рекомендаций относительно терапии ПККА. Существует малое количество исследований с положительным опытом лечения ПККА на примере небольших групп пациентов или единичных наблюдениях. Применялись следующие методы: отмена иммуносупрессантов (Yamaguchi M et al, 2002), глюкокортикостероиды (Yang MH et al, 2001), эритропоэтин (Santamaria A et al, 1997), инфузия донорских лимфоцитов (Verholen F et al, 2004), ритуксимаб (Maschan AA et al, 2002; Jung S et al, 2012), антилимфоцитаный глобулин (Labar V et al, 1992), иммуноадсорбция (Rabisch W et al, 2003), обменный плазмаферез (Worel N et al, 2000; Dellacasa CM et al, 2015), мезенхимальные стволовые клетки (МСК) (Fang B et al, 2009) и бортезомиб (Khan F et al, 2014).

При неизбежности ТГСК с малой АВО-несовместимостью и риском развития острого гемолиза, оптимальным профилактическим решением является процедура снижения объема плазмы в трансплантате (Roback JD et al, 2011). Безопасным целевым уровнем плазмы донора считается 5мл/кг. При титре изогемагглютининов $\leq 1:128$ плазмаредукция не показана (Rowley SD 2001). В то же время удаление плазмы не уменьшает количество В-лимфоцитов в трансплантате и не влияет на риск развития отсроченного гемолиза при синдроме

«пассажирских» лимфоцитов. В данном случае эффективным может быть включение ритуксимаба в схемы профилактики РТПХ (Yazer MH et al, 2007).

1.2.3. Несовместимость по системе резус и минорным антигенам эритроцитов при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Система резус (Rh) – вторая по клинической значимости система антигенов эритроцитов после системы ABO, включающая порядка 50 антигенов, среди которых наиболее важные с точки зрения иммуногенности и риска развития аллоиммунизации – антигены D, C, c, C^w, E и e (Жибурт Е.Б., 2002). Люди, обладающие резус-положительной группой крови (RhD⁺), преобладают над резус-отрицательными (RhD⁻) – 85% и 15%, соответственно. Система резус имеет определяющее значение при гемотрансфузиях и при беременности в случае RhD⁻ беременной женщины и RhD⁺ плода из-за риска развития гемолитической болезни новорождённого.

При ТГСК возможно наличие несовпадения реципиента и донора ГСК по резус-фактору: большое несовпадение – наличие антигена у донора и отсутствие у реципиента; малое несовпадение – наличие антигена у реципиента и отсутствие у донора (таблица 4). В случае несовместимой трансфузии эритроцитсодержащего компонента крови в анамнезе или предшествовавшей беременности, существует риск большой или малой резус-несовместимости между донором ГСК и реципиентом. Большая несовместимость определяется у аллоиммунизированного D⁻ реципиента и D⁺ донора; малая несовместимость у D⁺ реципиента и аллоиммунизированного D⁻ донора.

Таблица 4. Варианты несовпадений и несовместимости по системе резус между донором гемопоэтических стволовых клеток и реципиентом при ТГСК

Резус-фактор и анти-D антитела донора ГСК	Резус-фактор и анти-D антитела реципиента		
	D ⁻ анти- D ⁺	D ⁻ анти-D ⁻	D ⁺
D ⁻ анти-D ⁺	идентичны	совместимы	малая несовместимость
D ⁻ анти-D ⁻	совместимы	идентичны	малое несовпадение
D ⁺	большая несовместимость	большое несовпадение	идентичны

При резус-несовместимой ТГСК может возникнуть анти-D иммунизация и как следствие гемолитические осложнения, в результате того что В-лимфоциты донора разрушают эритроциты пациента несущие на своей мембране антиген-D. Считается, что анти-D иммунизация не представляет серьезного клинического значения в посттрансплантационном периоде, исключение составляет ТГСК у детей-девочек с применением РИК в контексте протекания потенциальной беременности в будущем (Pulsipher MA et al, 2009).

Клиническая значимость минорных антигенов эритроцитов на эффективность ТГСК невелика – антитела (анти-Jk, анти-M, анти-Le, анти-Di, анти-E, анти-K) определяются в 1% – 8,6% случаев всех ТГСК, а случаи гемолиза встречаются еще реже (Young PP et al, 2001; Zupanska B et al, 2005). Отмечается отсутствие различий в частоте встречаемости антител у пациентов без гемотрансфузий до ТГСК и с длительным трансфузионным анамнезом.

1.3. Источники гемопоэтических стволовых клеток и методы заготовки трансплантата

Вероятность успешного приживления донорских ГСК зависит не только от степени HLA-совместимости с иммунной системой реципиента, но и от количественных и качественных характеристик трансплантата. Источник трансплантата может оказывать влияние на течение посттрансплантационного периода, а метод заготовки в большей или меньшей степени представлять опасность для здоровья донора (таблица 5) (Maziarz RT et al, 2011).

Таблица 5. Сравнительная характеристика источников трансплантата

Костный мозг	Гемопоэтические стволовые клетки крови	Пуповинная кровь
Длительное восстановление гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков; Меньше риск развития хронической РТПХ; Риск для донора: болевой синдром, инфекция, кровопотеря; Потребность анестезии; Необходимость гемотрансфузий у доноров-детей	Быстрое восстановление гемопоэза; Больше риск развития хронической РТПХ; Низкий риск осложнений для донора; Необходимость мобилизации ГСК в периферический кровоток	Медленное восстановление гемопоэза; Необходимость большой дозы ЯСК* $3-4 \times 10^7/\text{кг}$; Меньше риск развития РТПХ; Возможность использовать HLA-несовместимый (4/6) трансплантат; Больше вероятность нахождения совместимого донора; Нет возможности заготовки донорских клеточных концентратов

Очевидные преимущества ГСКК по сравнению с КМ: более быстрое приживление и более выраженный эффект «трансплантат против лейкоза/лимфомы»; создали предпосылки к тому, что этот источник заготовки трансплантата стал самым востребованным и используется в большинстве случаев (Champlin RE et al, 2000; Bensinger WI et al, 2001; Baldomero H et al, 2011). Перед процедурой цитафереза ГСКК проводится мобилизация ГСК в периферическую кровь с целью увеличения их количества с помощью одного из трёх основных методов: цитостатические препараты, Г-КСФ и сочетание «цитостатические препараты + Г-КСФ» (Duong HK et al, 2014; Forman SJ et al, 2016).

ГСК находятся в костном мозге в костномозговых нишах, которые формируются стромальным микроокружением (Richter R et al, 2017). В норме в случае необходимости ГСК способны покидать ниши (мобилизация), и возвращаться в них («хоуминг» эффект). Процесс мобилизации-«хоуминга» опосредован взаимодействиями многих молекул, но основную роль по удержанию ГСК в костномозговой ткани выполняет хемокиновый рецептор CXCR4 и его лиганд – фактор-1 стромальных клеток (stromal cell-derived factor-1). Мобилизирующие агенты, в частности плериксафор и Г-КСФ, обладают способностью временно нарушать связь ГСК со стромальным микроокружением и обеспечить выход ГСК из костного мозга в кровотоки (Fricker SP 2013).

Существуют различные мнения о минимально необходимом для приживления количестве мононуклеарных клеток и ГСК в трансплантате. По данным Olson R.F., к высокой однолетней летальности – до 89%, приводило первичное неприживление трансплантата, основными причинами которого являлся КМ в качестве источника трансплантата с низкой клеточностью ($\text{ЯСК} < 2,4 \times 10^8 / \text{кг}$) (Olson RF et al, 2015). По другим данным, низкое содержание $< 2,0 \times 10^6 / \text{кг}$ CD34^+ клеток не приводило к повышенному риску первичного неприживления, но могло увеличивать риск вторичного неприживления (Nakamae H et al, 2011). Считается, что для успешного приживления трансплантата, в

процессе заготовки необходимо достичь минимального рекомендуемого содержания ГСК ($CD34^+$ клетки) в трансплантате: $>2,0 \times 10^6/\text{кг}$ для КМ, $>4,0 \times 10^6/\text{кг}$ для ГСКК и $>1,2-1,7 \times 10^5/\text{кг}$ для ПК (Зубаровская Л.С. и др., 2007; Welte K et al, 2010).

Количество $CD34^+$ клеток в трансплантате ниже порогового уровня может удлинять период восстановления гемопоэза и приводить к гипофункции трансплантата, что сопряжено с увеличением риска инфекционных и геморрагических осложнений.

К сожалению в 5-40% случаев мобилизация может быть неэффективной у пациентов, относящихся к группе, т.н. «плохих мобилизаторов» («poor mobilizer») (Wuchter P et al, 2010). Наиболее высока вероятность неудач при лимфомах – 15-46%, а при множественной миеломе (ММ) составляет 3-10% (Jantunen E et al, 2010). Недостаточное количество $CD34^+$ клеток в трансплантате обусловлено наличием больших и малых факторов риска у пациента (Han X 2012; Olivieri A 2012; Sancho JM 2012).

Большие факторы риска:

- лучевая терапия на область костномозговой ткани;
- предшествующая терапия флударабином, мелфаланом и леналидомидом;
- тромбоцитопения $<150 \times 10^9/\text{л}$;

Малые факторы риска:

- более 2-х линий химиолучевой терапии в анамнезе;
- клеточность костного мозга $<30\%$ на момент начала мобилизации;
- возраст >65 лет;

Согласно консенсусу EBMT от 2012 года, посвященному вопросам мобилизации ГСК, наиболее значимым предиктором неудачи мобилизации, по современным представлениям, является малое количество $CD34^+$ клеток в периферической крови до цитафереза (Mohty M et al, 2013).

При неудачной первичной попытке мобилизации с помощью химиотерапии или Г-КСФ, требуются альтернативные схемы и методы заготовки трансплантата:

сочетание цитостатической терапии и Г-КСФ, миелозксфузия, обратимый селективный антагонист хемокинового CXCR4-рецептора (плериксафор).

В крупных клинических исследованиях отмечена высокая мобилизационная эффективность комбинации «Г-КСФ + плериксафор». Данная схема позволяет заготавливать трансплантат с клеточностью $\geq 6,0 \times 10^6$ CD34⁺ кл/кг в 71,6% случаев при ММ (Di Persio JF et al, 2009; Hartmann T et al, 2015) и $\geq 5,0 \times 10^6$ CD34⁺ кл/кг в 59% случаев при неходжкинской лимфоме (НХЛ) (Di Persio JF et al, 2009). Трансплантат, полученный с помощью плериксафора, содержит большее количество эффекторных CD34⁺133⁺CD38⁻ клеток, Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, тем самым сокращая сроки восстановления лимфоцитов (Saraceni F et al, 2015).

Традиционный режим мобилизации, который применяется во многих трансплантационных центрах следующий: 1-4-й день филграстим 5 мкг/кг х 2 раза в день подкожно, 4-ый день – плериксафор 0,24 мг/кг подкожно – за 12 часов до цитафереза, 5-ый день филграстим 5 мкг/кг подкожно, затем через 1 час – сеанс цитафереза (таблица 6), (Flomenberg N et al, 2005).

Таблица 6. Протокол получения гемопоэтических стволовых клеток комбинацией «Г-КСФ + плериксафор» методом цитафереза

	Д1		Д2		Д3		Д4		Д5
Филграстим 5 мкг/кг/сут х 2пк	Х	Х	Х	Х	Х	Х	Х	Х	Х
Плериксафор 0,24 мг/кг п/к							Х за 12 ч до цитафереза		
Цитаферез при CD34 ⁺ >20 кл/мкл									

Примечание: Д – день мобилизации

Процедура цитафереза проводится строго с учётом фармакокинетики плериксафора: пик выхода ГСК отмечается через 4 часа после внутривенного введения и через 10-12 часов после подкожного введения. Стоит быть готовым к тому, что применение плериксафора не исключает случаев неэффективной мобилизации и может потребовать повторного введения препарата и дополнительной процедуры цитафереза ГСК.

Решение о применении плериксафора основывается на количестве $CD34^+$ клеток на 4-й день мобилизации Г-КСФ по данным проточной цитометрии (рисунок 1) и наличию больших и/или малых факторов риска (Mohty M et al, 2013).

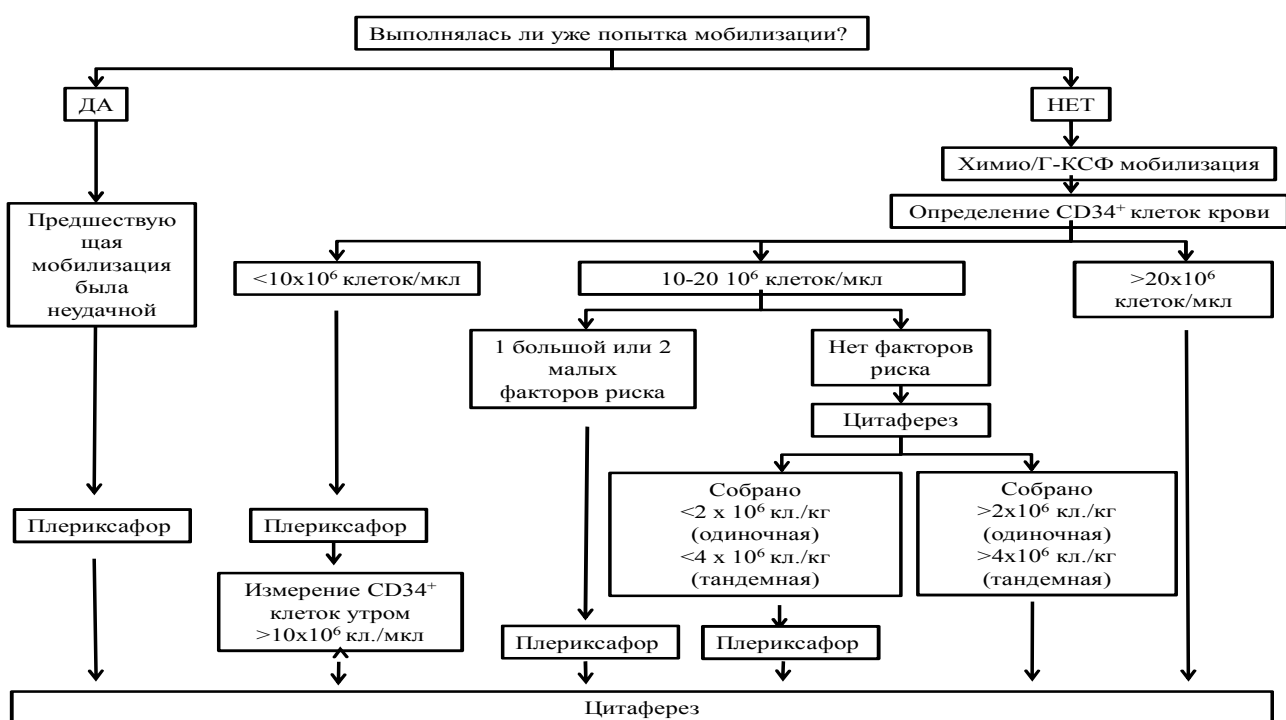


Рисунок 1. Алгоритм выбора метода мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от количества $CD34^+$ клеток перед процедурой цитафереза

Несмотря на накопленный успешный опыт, в том числе и российский, и обнадеживающие результаты в плане эффективности и краткосрочной безопасности, в педиатрической практике применение антагониста CXCR4-рецептора в схемах мобилизации ГСК находится в состоянии off-label (Maschan AA et al, 2015).

1.4. Заместительная гемотрансфузионная терапия при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Основным ограничивающим фактором к рутинному применению метода ТГСК является высокий риск развития жизнеугрожающих инфекционных и иммунологических осложнений, геморрагического синдрома, полиорганной токсичности, в связи с чем большую роль приобретает своевременность и качество сопроводительной терапии, которая направлена на предотвращение и лечение вышеуказанных состояний (Lipkin AC et al, 2005; Thomblyn M et al, 2009).

Первостепенное значение принадлежит заместительной гемотрансфузионной терапии. Однако, несмотря на свою актуальность, существует небольшое количество российских исследований посвященных анализу потребности в гемокомпонентах и коррекции анемии при ТГСК (Багге Д.А., 2008). Отмечено влияние АВО-несовместимости на увеличение потребности в компонентах крови (Головченко Р.А., 2005). По данным Xenocostas A. выявлено, что сниженный уровень гемоглобина перед ТГСК является независимым неблагоприятным фактором, увеличивающим общую летальность (Xenocostas A et al, 2003). Также определено, что наибольшая интенсивность гемотрансфузий была в первые два месяца после ТГСК и составила $6,8 \pm 6,4$ доз эритроцитов в период Д+0-60 и $3,2 \pm 5,1$ доз в период Д+60-120, соответственно.

Особенностью пациентов онкологического и гематологического профиля – кандидатов для ТГСК, является широкий возрастной диапазон, первичный и вторичный иммунодефицит, сниженная иммунологическая реактивность, как правило, длительный гемотрансфузионный анамнез, риск аллосенсибилизации и

перегрузки железом. Несостоятельность иммунной системы пациента приводит к необходимости профилактики ЦМВ-инфекции и ТА-РТПХ (Балашов Д.Н. и др., 2013; Trotier BJ et al, 2013). Данные характеристики пациентов и специфика метода ТГСК требуют от врача при проведении гемотрансфузионной терапии индивидуального подхода и использования максимально иммунологически и безопасных и эффективных компонентов крови.

С целью обеспечения рациональной и адекватной гемотрансфузионной терапии у реципиентов ТГСК, необходимо помнить об особенностях показаний к трансфузии компонентов крови и наличии АВО-несовместимости в 25-50% случаев алло-ТГСК (Rowley SD et al, 2011).

Коррекция анемии у пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями направлена не только на купирование проявлений анемического синдрома, но и на повышение результатов лечения. Известно, что наличие анемии и в меньшей степени тромбоцитопении снижает эффективность проводимой химиолучевой терапии из-за невозможности соблюдения сроков лечения, ухудшения фармакодинамики цитостатических препаратов и препаратов сопроводительной терапии и увеличивает общие расходы на лечение (Tampellini M et al, 2004). С другой стороны длительная и высокая потребность в повторных трансфузиях компонентов и препаратов крови, сопряжена с риском увеличения осложнений при их использовании: острых и отсроченных трансфузионных реакций, гемотрансмиссивных вирусных инфекций, которые в общей сложности могут составлять до 6% случаев всех гемотрансфузий (Williamson LM et al, 1999).

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями в результате многофакторной недостаточности костномозгового кроветворения, миелотоксичности цитостатических препаратов, как правило, длительное время страдают от анемии, тромбоцитопении. В результате адаптационные возможности организма приводят к лучшей переносимости анемии, что позволяет использовать более низкие пороговые значения содержания гемоглобина в периферической крови у пациентов с ТГСК.

По данным большинства руководств в области ТГСК, показаниями к гемотрансфузии является уровень гемоглобина ≤ 80 г/л, либо наличие анемического синдрома и >80 г/л при кардиальной патологии, инфекционных осложнениях сопровождаемых вазодилатацией (Национальное гематологическое общество, 2014; Cohn CS 2015).

Показаниями к трансфузии тромбоцитного концентрата является уровень тромбоцитов в периферической крови $\leq 10-20 \times 10^9/\text{л}$, наличие геморрагического синдрома ассоциированного с тромбоцитопенией, объем планируемого оперативного лечения или инвазивной манипуляции.

До настоящего время продолжается дискуссия о наиболее оптимальном целевом содержании тромбоцитов в периферической крови при ТГСК: $<10 \times 10^9/\text{л}$; $10-20 \times 10^9/\text{л}$ или $>20 \times 10^9/\text{л}$. В любом случае тромбоцитопения $<10 \times 10^9/\text{л}$ сопряжена с более высоким риском развития геморрагических осложнений и летальностью, поэтому для многих трансплантационных центров это интегральный показатель к началу мероприятий по коррекции тромбоцитопении, хотя кровотечения при ТГСК могут быть связаны с другими причинами (Nevo S et al, 2007).

Дополнительной проблемой в случае необходимости коррекции тромбоцитопении при ТГСК, может стать рефрактерность к трансфузии тромбоцитного концентрата. Факторами, связанными с иммунным дисбалансом, приводящими к отсутствию прироста числа тромбоцитов, являются наличие антиген-презентирующих клеток донора и опосредованная CD8^+ Т-клеточная иммуносупрессия у реципиента (Pavenski K 2012). Сниженный ответ на трансфузии тромбоцитного концентрата в результате персистенции НРА (human platelet antigen) может потребовать использования HLA-совместимых тромбоцитов (Brand A 2016).

В Российской Федерации существуют нормативно-правовые акты регламентирующие правила заместительной гемотрансфузионной терапии: приказ Минздрава РФ «Об утверждении Инструкции по применению компонентов

крови» от 25 ноября 2002г. №363; приказ Минздрава РФ «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» от 02 апреля 2013г. №183н; однако документа, отражающего алгоритмы, согласно которому обеспечивается гемотранфузионная поддержка больных при ТГСК до сих пор не разработано.

При наличии АВО-несовместимости, трансфузию компонентов крови осуществляют в соответствии с общепринятыми рекомендациями, включающими 3 последовательных периода (таблица 7) (Maziarz RT et al, 2011; O'Donghaile D et al, 2012; Booth GS et al, 2013).

Таблица 7. Гемотранфузионная терапия при АВО-несовместимых трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток

Реципиент	Донор	Период I*	Период II**					Период III***				
		Все компоненты	ЭР	Тромбоциты		СЗП		ЭР	Тромбоциты		СЗП	
				I выбор	II выбор	I выбор	II выбор		I выбор	II выбор	I выбор	II выбор
О	А	Реципиент	О	А	АВ, В, О	А	АВ	Донор	А	АВ, В, О	А	АВ
О	В	Реципиент	О	В	АВ, А, О	В	АВ	Донор	В	АВ, А, О	В	АВ
О	АВ	Реципиент	О	АВ	А, В, О	АВ	-	Донор	АВ	А, В, О	АВ	-
А	АВ	Реципиент	А	АВ	А, В, О	АВ	-	Донор	АВ	А, В, О	АВ	-

Продолжение таблицы 7

В	АВ	Реци- пиент	В	АВ	В, А, О	АВ	-	До- нор	АВ	В, А, О	АВ	-
А	О	Реци- пиент	О	А	АВ, В, О	А	АВ	До- нор	А	АВ, В, О	А	АВ
В	О	Реци- пиент	О	В	АВ, А, О	В	АВ	До- нор	В	АВ, А, О	В	АВ
АВ	О	Реци- пиент	О	АВ	А, В, О	АВ	-	До- нор	АВ	А, В, О	АВ	-
АВ	А	Реци- пиент	А	АВ	А, В, О	АВ	-	До- нор	АВ	А, В, О	АВ	-
АВ	В	Реци- пиент	В	АВ	В, А, О	АВ	-	До- нор	АВ	В, А, О	АВ	-
А	В	Реци- пиент	О	АВ	В, А, О	АВ	-	До- нор	АВ	В, А, О	АВ	-
В	А	Реци- пиент	О	АВ	О, А, В	АВ	-	До- нор	АВ	О, А, В	АВ	-
Rh ⁺	Rh ⁻	Реци- пиент	Rh ⁻	Rh ⁻				Rh ⁻	-			
Rh ⁻	Rh ⁺	Реци- пиент	Rh ⁺	Rh ⁺ или Rh ⁻				Rh ⁺	-			

Примечание: период I – время до момента ТГСК; период II – ранние сроки после ТГСК, когда определяются эритроциты и реципиента и донора, длится до окончания смены группы крови и элиминации анти-донорских антител; период III – время от момента полной смены группы крови, отсутствия анти-донорских антител на основании отрицательного прямого антиглобулинового теста в двух последовательных образцах крови в течение 2-х недель или развития отторжения

трансплантата; ЭР – эритроцитсодержащие компоненты крови; СЗП – свежезамороженная плазма

В I периоде в случае клинической необходимости трансфузируют эритроциты донора идентичные или совместимые с фенотипом больного.

Наиболее сложными и ответственными с точки зрения гемотрансфузий являются периоды II и III, во время которых необходимо учитывать тип АВО-, и резус- несовместимости и отслеживать момент смены группы крови реципиента ГСК на группу крови донора.

Согласно рекомендациям на протяжении II периода:

- при большой АВО-несовместимости должны применяться тромбоциты и СЗП донора, эритроциты реципиента до момента смены группы крови;
- при малой АВО-несовместимости – тромбоциты и СЗП реципиента, эритроциты донора;
- при комбинированной АВО-несовместимости необходимы трансфузии эритроцитсодержащих компонентов O(I) группы, тромбоцитного концентрата и СЗП – AB(IV) группы (таблица 7).

В случае необходимости коррекции тромбоцитопении или геморрагического синдрома, оптимально использовать АВО-совместимый тромбоцитный концентрат или СЗП I выбора, что приводит к более выраженному приросту тромбоцитов и гемостатическому эффекту (Lee EJ et al, 1989; Klumpp TR et al, 1996). Более того, при трансфузии АВО-несовместимого тромбоцитного концентрата и СЗП в организм реципиента попадает иногруппная плазма, что может приводить к гемолизу (Shanwell A et al, 1991; Mair B et al, 1998).

В течение II периода должен проводиться еженедельный мониторинг донорского химеризма молекулярно-биологическими методами и оценка фенотипа эритроцитов пациента в периферической крови. Окончание II и начало III этапа означает начало использования эритроцитсодержащих компонентов крови идентичных по фенотипу с донором ГСК.

В то же время при переливании тромбоцитсодержащих компонентов и СЗП, предпочтительно использовать тромбоцитный концентрат и СЗП с исходной группой крови реципиента ГСК, за исключением случаев наличия O(I) группы крови у пациента, группы крови реципиента A(II)/B(III) и AB(IV) донора. При таких комбинациях трансфузируются компоненты крови с группой крови донора. При комбинированной ABO-несовместимости следует применять компоненты AB(IV) группы крови (таблица 7).

Однако изначально II период – от ТГСК до момента смены группы крови реципиента на группу крови донора, и III период – от смены группы крови до момента купирования смешанного химеризма или развития отторжения трансплантата, не отличались между собой с точки зрения заместительной трансфузионной терапии (Szczepiorkowski ZM 2008; Staley EM et al, 2016). Завершение II периода на практике означало начало использования компонентов крови только с фенотипом донора (таблица 8).

Таблица 8. Отличия в заместительной гемотрансфузионной терапии при ABO-несовместимых трансплантациях гемопоэтических стволовых клеток согласно модифицированной версии рекомендаций

Реци- пиент	Донор	Этап III*	Этап III**				
		Все компо- ненты	ЭР	Тромбоциты		СЗП	
				I выбор	II выбор	I выбор	II выбор
O	A	Донор	Донор	A	AB, B, O	A	AB
O	B	Донор	Донор	B	AB, A, O	B	AB
O	AB	Донор	Донор	AB	A, B, O	AB	-
A	AB	Донор	Донор	AB	A, B, O	AB	-

Продолжение таблицы 8

В	AB	Донор	Донор	AB	В, А, О	AB	-
А	О	Донор	Донор	А	AB, В, О	А	AB
В	О	Донор	Донор	В	AB, А, О	В	AB
AB	О	Донор	Донор	AB	А, В, О	AB	-
AB	А	Донор	Донор	AB	А, В, О	AB	-
AB	В	Донор	Донор	AB	В, А, О	AB	-
А	В	Донор	Донор	AB	В, А, О	AB	-
В	А	Донор	Донор	AB	О, А, В	AB	-

Примечание: * – версия рекомендаций согласно Szczepiorkowski ZM 2008;
 ** – версия рекомендаций согласно Maziarz RT et al, 2011; O'Donghaile D et al, 2012; Booth GS et al, 2013

Таким образом, основное отличие двух подходов сводится к персонифицированному выбору тромбоцитного концентрата и СЗП во время III периода после алло-ТГСК в новой версии рекомендаций.

Внедрение в практику нового подхода к гемотрансфузионной терапии при ТГСК стало возможным благодаря появлению данных о том, что антигены системы АВО представлены не только на эритроцитах, но и на поверхности многих тканей, включая почки, эндотелий, находятся в растворённом виде в биологических жидкостях, в комплексе с различными белками, например – фактор фон Виллебранда. При ТГСК даже после момента смены группы крови, многие ткани продолжают экспрессировать антигены группы крови реципиента, поэтому трансфузии компонентов крови с фенотипом донора приводят к возникновению или усугублению иммунологического конфликта (Matsui T et al, 1999). В связи с чем, современные рекомендации учитывают этот аспект, что отразилось на выборе тромбоцитного концентрата и СЗП в III периоде после ТГСК (Maziarz RT et al, 2011; Booth GS et al, 2013).

Стоит учитывать тот факт, что антигены системы АВО также экспрессированы на поверхности тромбоцитов, в связи с чем не только текущая группа крови, но и уровень антител реципиента должны быть приняты во внимание. Так у пациентов O(I) группы с высоким уровнем анти-А изогемагглютининов, необходимо избегать трансфузий тромбоцитного концентрата A₁ группы.

1.4.1. Качество компонентов крови

Качество компонентов крови имеет большое значение при ТГСК, учитывая длительную и высокую потребность в гемотрансфузиях и, соответственно, высокий риск трансфузионно-ассоциированных осложнений.

С целью повышения инфекционной и иммунологической безопасности при проведении заместительной гемотрансфузионной терапии, целесообразно использовать как можно меньшее количество доноров у отдельно взятого реципиента ТГСК, проводить процедуры дополнительной подготовки компонентов крови. Среди которых важная роль отводится лейкофильтрации или патогенредукции, ионизирующему или рентген-облучению, плазмозамещению.

Лейкофильтрация направлена на удаление лейкоцитов и эффективна не только для профилактики ТА-РТПХ, но и для снижения вероятности бактериальной контаминации и элиминации клеточно-ассоциированных вирусов передающихся при гемотрансфузиях, прежде всего герпесвирусов: ЦМВ, вируса Эпштейна – Барр, человеческого вируса, ассоциированного с саркомой Капоши (Потапнев М.П. и др., 2013). В частности, лейкофильтрация позволяет снизить передачу ЦМВ-инфекции и риск развития рефрактерности к трансфузии тромбоцитного концентрата до 4% (The trial to reduce alloimmunization to platelets study group, 1997). Особое значение персистенции ЦМВ-инфекции приведено на примере 16628 реципиентов ГСК с острыми лейкозами. В данном исследовании было доказано негативное влияние ЦМВ-инфекции на ОВ, которая в группе пациентов с серопозитивным ЦМВ-статусом составила 50%, с

серонегативным ЦМВ-статусом – 56%, соответственно (Schmidt-Hieber M 2013). Наиболее неблагоприятным сочетанием являлась серопозитивность одновременно и у донора и у реципиента. В этом свете, меры профилактики гемотрансмиссивной передачи ЦМВ-инфекции, представляются целесообразными для улучшения результатов лечения.

В настоящее время наряду с лейкофильтрацией применяется более современный метод профилактики передачи гемотрансмиссивных инфекций – патогенредукция или вирусинаяктивация, основанная на использовании фотохимических систем (S59/амотосален, интерсепт, мирасол), фотодинамических систем (мирасол, рибофлавин) и системы, использующей только ультрафиолетовый свет (Schmidt M et al, 2010). Основными преимуществами патогенредукции по сравнению с лейкофильтрацией является более эффективное удаление возбудителей бактериальных и паразитарных инфекций, оболочечных вирусов. По мнению ряда авторов, патогенредукция за счет способности значительно снижать уровень лейкоцитов, в будущем позволит отказаться от γ -облучения компонентов крови и станет рутинной процедурой (AuBuchon JP 2011; Cancelas JA et al, 2011; Огородникова М.Д., 2012).

У пациентов с иммунодефицитными состояниями, трансфузия концентрата эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов и лимфоцитов несёт в себе риск развития ТА-РТПХ (Petz LD et al, 1993; Голощанов О.В. и др., 2016). Это редкое осложнение, обладающее высокой летальностью – до 88%, клинические и лабораторные признаки которого проявляются через 4-30 дней после гемотрансфузии и включают лихорадку, генерализованную макулопапулёзную сыпь, диарею с геморрагическим компонентом и панцитопению. В основе патогенеза – приживание и персистенция Т-лимфоцитов донора в результате микрохимеризма и их разрушающее действие на предшественники гемопоэза реципиента, а также ткани-мишени, такие как кожа, печень, кишечник. Как правило, чем более выраженная иммуносупрессия есть у пациента, тем меньшее количество Т-лимфоцитов донора требуется, чтобы вызвать развитие ТА-РТПХ.

ТА-РТПХ может возникать и у иммунокомпетентных реципиентов, в том случае, когда лимфоциты донора обладают гомозиготным HLA-гаплотипом с лимфоцитами реципиента. Наиболее часто совместимость может наблюдаться при использовании близких родственников в качестве доноров гемокомпонентов и в небольших популяциях с ограниченной HLA-гетерогенностью.

Существующие методы лейкофильтрации полностью не исключают риска развития ТА-РТПХ (Hayashi H et al, 1993). В связи с чем у иммунокомпрометированных реципиентов большое значение приобретает также γ - или рентгеновское облучение компонентов крови, которое направлено на инактивацию Т-лимфоцитов донора, которые могут быть причиной развития ТА-РТПХ.

Излучение избирательно блокирует пролиферацию Т-лимфоцитов, при этом, практически не влияя на функциональную активность и жизнеспособность эритроцитов, тромбоцитов и гранулоцитов. В основе метода более высокая чувствительность Т-лимфоцитов к облучению (Saglam S et al, 2011).

Негативным последствием облучения является выброс калия в результате повреждения мембраны эритроцитов при сохранении газотранспортной функции, несмотря на температуру хранения от +1 - +6С и выше. Облучение снижает срок хранения эритроцитов до 28 суток и не влияет на сроки хранения тромбоцитного концентрата. Однако посттрансфузионная дилуция донорских компонентов крови не приводит к увеличению калия в организме реципиента, исключение составляют случаи применения облученных компонентов крови у новорожденных и при массивных кровотечениях у взрослых составляющих несколько объемов циркулирующей крови. В таких случаях целесообразно использовать отмытые эритроциты для профилактики гиперкалиемии и её негативных последствий.

С целью улучшения реологических свойств эритроцитсодержащих компонентов крови, что особенно важно при гемотрансфузиях через венозный доступ с низкой пропускной способностью, например в педиатрической практике, и уменьшения риска иммунных гемолитических осложнений, целесообразно

стремиться к снижению объема плазмы донора за счёт её замещения добавочными растворами. Примером замещающего раствора для эритроцитной массы может служить консервант – SAGM, для тромбоцитного концентрата – SSP⁺, позволяющие снизить объем донорской плазмы на 65-70% (Cohn CS 2015).

1.4.2. Иммуногематологический мониторинг при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Иммуногематологическое обследование донора ГСК и реципиента при ТГСК является неотъемлемой частью лечебного процесса от качества, которого будет зависеть точность гемотрансфузионной терапии в период смены группы крови, возможность предотвращения или эффективного лечения осложнений связанных с гемотрансфузиями и АВО-несовместимостью.

Оптимальным решением перед ТГСК является определение группы крови, резус-фактора (D, C, c, E, e), антигена Kell донора и реципиента, выявление антител к эритроцитам донора. Предварительное определение вида АВО-несовместимости позволит в случае необходимости выполнить процедуры направленные на уменьшение риска гемолитических осложнений. У пациентов с длительным трансфузионным анамнезом, данными о рефрактерности к трансфузиям тромбоцитного концентрата целесообразно определить наличие антител к тромбоцитам реципиента. Признаками рефрактерности является отсутствие адекватного прироста тромбоцитов после двух и более гемотрансфузий. К неиммунологическим факторам риска относят лихорадку, сепсис, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, текущее кровотечение, спленомегалию, веноокклюзионную болезнь печени, РТПХ и использование амфотерицина В. Иммунологической причиной является выработка антитромбоцитарных антител.

В раннем посттрансплантационном периоде, особенно у пациентов с РИК необходим тщательный мониторинг признаков внутрисосудистого гемолиза – клинический анализ крови, уровень гаптоглобина, лактатдегидрогеназы,

билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и определение уровня антиэритроцитарных антител (прямой антиглобулиновый тест).

При первых признаках приживления трансплантата проводится иммуногематологический анализ крови, позволяющий выявить начало смены группы крови, определение донорского химеризма – сосуществования клеток донора и реципиента – различными молекулярными методами, например полимеразной цепной реакцией STR (мультиплексная ПЦР коротких tandemных повторов) или ПЦР в реальном времени (Блау О.В., 2013).

Полная смена группы крови подтверждается определением титра анти-А и анти-В изогемагглютининов IgG и IgM 1 раз в неделю начиная с Д+4 после ТГСК до момента получения двух последовательных отрицательных результатов.

ГЛАВА 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика пациентов

Работа выполнялась в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой и на кафедре гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФПО ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова МЗ РФ.

С декабря 1999 года по декабрь 2015 года в исследование включено 1468 пациентов, которым было выполнено 1642 ТГСК: 1482 алло-ТГСК (149 повторных, из них 13 – трёхкратных); 160 – ауто-ТГСК (из них 10 – повторных) (таблица 9). Повторные ТГСК осуществлялись при неприживлении/гипофункции трансплантата, рецидиве/прогрессии основного заболевания и тактике tandemных аутологичных ТГСК в соответствии с протоколом лечения пациентов с множественной миеломой и солидными опухолями у детей. Учитывая различные показания, повторные ТГСК, отличающиеся временным интервалом относительно первичной ТГСК, каждый новый эпизод трансплантации у отдельно взятого пациента в представленной диссертационной работе рассматривался как независимый случай наблюдения. При статистическом анализе данных, повторные аллогенные ТГСК, связанные с первичным неприживлением в результате предыдущей ТГСК, не были включены в исследование.

Таблица 9. Общая клиническая характеристика реципиентов аутологичной и ТГСК от аллогенных доноров

Показатель	Алло-ТГСК	Ауто-ТГСК
Количество ТГСК	n=1482	n=160

Продолжение таблицы 9

Возраст реципиента, медиана, лет	25 (0-76)	25 (0-67)
0-14 лет, медиана, лет	7 (n=426)	7 (n=47)
15-21 лет, медиана, лет	18,1 (n=286)	18 (n=27)
22-40 лет, медиана, лет	29,8 (n=469)	30 (n=43)
41 и старше, медиана, лет	50,7 (n=283)	52 (n=43)
Пол пациента, n (%)		
мужской	842 (56,8%)	90 (56,3%)
женский	640 (43,2%)	70 (43,7%)
Пол донора, n (%)		-
мужской	856 (60,3%)	
женский	564 (39,7%)	
Диагноз		
Злокачественные заболевания	1371	160
ремиссия	745 (54,6%)	125 (78,1%)
прогрессия/рецидив	602 (44,2%)	12 (7,5%)
не оценить	17 (1,2%)	23 (14,4%)
Незлокачественные заболевания	111	-

Продолжение таблицы 9

HLA-совместимость, n (%)		-
полная – 10/10	1002 (69%)	
частичная – 9/10	449 (31%)	
ABO-статус, n(%)		-
ABO-совместимые ТГСК	648 (45,4%)	
ABO-несовместимые ТГСК	778 (54,6%)	
Источник трансплантата, n (%)		
КМ	678 (45,9%)	57 (35,6%)
ГСКК	717 (48,5%)	98 (61,3%)
ГСКК + КМ	79 (5,3%)	5 (3,1%)
ПК	4 (0,3%)	-

Донинирующей группой пациентов при алло-ТГСК были пациенты с острым миелоидным и острым лимфобластным лейкозом, а также хроническим миелолейкозом, миелодиспластическим синдромом, апластической анемией тяжёлой степени. В последние годы отмечается увеличение доли ТГСК при орфанных заболеваниях и солидных опухолях у детей, которое связано с расширением программы по оказанию помощи у данной категории больных в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой (таблица 10). С целью повышения валидности последующего статистического анализа, пациенты были объединены в 7 групп в зависимости от диагноза.

Таблица 10. Структура нозологий пациентов с ТГСК, включенных в исследование

Диагноз	Всего ТГСК n=1642	Ауто- ТГСК n=160	Гапло- ТГСК n=274	Алло- нер ТГСК n=846	Алло- род ТГСК n=362
Группа I «Лейкозы»					
ОМЛ	602	34	118	317	133
ОЛЛ	501	26	112	258	105
Острый лейкоз бифенотипический	24	1	7	12	4
ЮММЛ	3	0	1	2	0
МДС	77	1	8	52	16
Группа II «Солидные опухоли»					
Нейробластома	23	17	6	0	0
Саркома Юинга	15	11	1	2	1
Медуллобластома	7	7	0	0	0
Нейроэктодермальная опухоль	4	4	0	0	0
Герминогенная опухоль	3	3	0	0	0

Продолжение таблицы 10

Рабдомиосаркома	2	2	0	0	0
Группа III «Лимфопролиферативные заболевания»					
Лимфома Ходжкина	70	16	2	38	14
Неходжкинская лимфома	42	16	1	11	14
Множественная миелома	31	21	0	7	3
ХЛЛ	14	0	0	11	3
Амилоидоз	1	1	0	0	0
Группа IV «Болезни накопления»					
Синдром Гурлер	9	0	0	9	0
Остеопетроз	6	0	1	4	1
Болезнь Фарбера	1	0	0	1	0
Группа V «Костномозговая недостаточность»					
Апластическая анемия	57	0	5	20	32
Анемия Фанкони	9	0	2	7	0
Синдром Вискотта-Олдрича	5	0	1	4	0
Анемия Даймонда-Блекфена	5	0	1	4	0

Продолжение таблицы 10

Синдром Костмана	3	0	0	2	1
Группа VI «Миелопролиферативные заболевания»					
ХМЛ	94	0	5	63	26
ПМФ	13	0	0	8	5
ХМПЗ	3	0	0	3	0
Эссенциальная тромбоцитемия	1	0	0	1	0
Гиперэозинофильный синдром	1	0	0	0	1
Группа VII «Другие»					
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	1	0	1	0	0
Первичный иммунодефицит	2	0	0	2	0
Бета-талассемия	5	0	0	2	3
Метахроматическая лейкодистрофия	1	0	0	1	0
Болезнь Краббе	4	0	2	2	0
Х-сцепленная адренолейко- дистрофия	2	0	0	2	0

Примечание: ОМЛ – острый миелоидный лейкоз, ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз, ЮММЛ – ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, ХМЛ – хронический миелолейкоз, МДС – миелодиспластический синдром, ХМПЗ – хроническое миелопролиферативное заболевание, ПМФ – первичный миелофиброз, СЮ – саркома Юинга, аллонерТГСК – аллогенная неродственная ТГСК, аллородТГСК – аллогенная родственная ТГСК

Главной особенностью выполненного исследования является длительный период наблюдения – до 15 лет, который сопровождался активным развитием технологии ТГСК в мире и в Российской Федерации, что позволило внедрить в лечебный процесс новые методы лабораторного обследования донора ГСК и реципиента, новые стандарты лечения и подходы к сопроводительной терапии. Данные тенденции нашли отражение в настоящей научной работе в виде:

- увеличения количества нозологий-показаний для ТГСК (врожденные заболевания, нейробластома, медуллобластома, СЮ);
- внедрения в клиническую практику новых видов ТГСК (ТГСК от гаплоидентичного донора);
- использования новых схем мобилизации ГСК (Г-КСФ + плериксафор);
- применения режимов кондиционирования различной интенсивности доз: МАК и РИК;
- использования новых программ профилактики и лечения РТПХ (такролимус, циклофосфамид моно, экстракорпоральный фотоферез);
- изменения спектра штаммов локальной антибиотикорезистентной нозокомиальной инфекции, обладающей высокой летальностью (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) и грибковой инфекции;
- применения новых препаратов антибактериальной терапии (пиперациллин/тазобактам, колистин, тигециклин, цефоперазон/сульбактам);
- усовершенствования нутритивной поддержки (парентеральное иммунопитание);

-усовершенствования технологии заготовки компонентов крови и подходов в реализации заместительной гемотрансфузионной терапии.

В совокупности, перечисленные факторы и наличие разноплановых задач исследования, потребовали отдельного анализа результатов лечения, что характеризуется сложным дизайном исследования и различным количеством случаев наблюдения при оценке того или иного параметра, также в результате отсутствия отдельных фрагментов информации в общей базе данных у ретроспективной группы пациентов. Например, в исследование включено 111 больных с незлокачественными заболеваниями, а при оценке ОВ в зависимости от группы крови, расчет проводили у 84 пациентов. В данном случае часть клинических случаев не учитывалась из-за неполных данных по антигенам системы резус, исключения повторных ТГСК.

В связи с вышеуказанным, в ходе проведенной работы, анализ результатов лечения методом ТГСК выполнялся в трёх несвязанных между собой группах наблюдения. Группа 1 – для исследования влияния АВО-статуса (n=1482); группа 2 – для оценки приживления (химеризма) эритроидного ростка (n=240); группа 3 – для анализа заместительной гемотрансфузионной терапии при различных видах ТГСК (n=851 ТГСК). Включение случаев наблюдения при ауто-ТГСК (n=160) по отношению к алло-ТГСК было обусловлено необходимостью создания статистически значимой контрольной группы сравнения для анализа медико-экономических показателей заместительной гемотрансфузионной терапии в зависимости от вида ТГСК.

Проведение ТГСК включало несколько последовательных этапов.

2.2. Поиск донора, методы получения и источники трансплантата

В случае необходимости выполнения ТГСК от аллогенного донора, первоначальный поиск проводили с помощью HLA-типирования среди родственников пациента. При отсутствии совместимого родственного донора, осуществляли дальнейший поиск неродственного донора в международной базе

данных – BMDW. С 2012 года благодаря развитию регистров доноров костного мозга в России, в клинической работе используется, разработанный в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой локальный алгоритм поиска донора ГСК с применением российской поисковой платформы – BMDS (рисунок 2) (Алянский А.Л. и др., 2016)



Рисунок 2. Алгоритм поиска неродственного донора с использованием российской поисковой системы Bone Marrow Donor Search

Примечание: BMDW – международная поисковая система; BMDS – российская поисковая система

Выбор метода получения ГСК – миелоэкспузия или цитаферез – зависел от комплекса факторов: диагноза пациента и статуса заболевания, наличия ТГСК в

анамнезе, антропометрических и соматических характеристик донора, согласия донора на той или иной вид процедуры.

При заготовке трансплантата в условиях НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой методом миелоэкспузии, процедура осуществлялась в асептических условиях в операционной с использованием эндотрахеального наркоза. Экспузия костномозговой взвеси проводилась по стандартной методике: множественными пункциями задне-верхних остей и гребней подвздошных костей с использованием бригадного подхода, который позволяет сократить продолжительность операции в 1,5-2,0 раза (Фрегатова Л.М., 1998). Расчетный целевой объем аспирата составлял 15-20 мл/кг массы тела реципиента. Рабочий раствор в гемаконтейнере включал гепарин 25000 Ед на 500 мл физиологического раствора (концентрация гепарина 50 Ед/мл). В шприц объемом 20 мл набирали 4 мл рабочего раствора и 16 мл костномозговой взвеси. К полученному конечному объему аспирата добавляли 6%-гидроксиэтилкрахмал (Рефортан, Berlin-Chemie, Германия) до приведения соотношения КМ : раствор – 4 к 1.

Качественный состав трансплантата определяли, ориентируясь на относительное содержание CD34⁺ клеток в концентрате, методом проточной цитофлюориметрии на аппарате FACSCalibur Becton Dickinson CA (США) с использованием моноклональных антител CD34 Becton Dickinson CA (США).

В случае необходимости длительного хранения трансплантата, проводили подготовку трансплантата в растворе 7,5% диметилсульфоксида с возможностью криоконсервации с помощью программного замораживателя Planer Kryo 560-16 Plc (Великобритания) и последующего хранения в парах жидкого азота при - 180°C в криобанке.

Заготовка трансплантата методом аппаратного цитафереза осуществлялась с помощью предварительной мобилизации ГСК в периферический кровоток путем подкожного введения гранулоцитарно-макрофагального фактора (Leukomax, Novartis) или Г-КСФ (филграстим – Neupogen, Hoffmann-La Roche; Лейкостим,

ЗАО Биокад или ленограстим – Granocyte, Rhone-Poulenc Rorer). Препарат вводился в течение пяти дней в дозе 10-24 мкг/кг/сут (Neupogen или Granocyte) или 300-600 мкг/кг/сут (Leukomax) под контролем числа лейкоцитов в периферической крови. На 5, а при необходимости – на 6 день от начала введения колониестимулирующего фактора, осуществлялся аппаратный цитаферез мононуклеарной взвеси с помощью клеточных фракционаторов с непрерывным током крови – Cobe Spectra, Terumo BCT или с непрерывно-поточным – Trima Accel, Terumo BCT.

У доноров ГСК из числа «плохих мобилизаторов», применяли рекомендованный EBMT в 2012 году алгоритм мобилизации: 1-4-й день филграстим 5 мкг/кг х 2 раза в день подкожно, 4-ый день – плериксафор 0,24 мг/кг подкожно – за 12 часов до цитафереза, 5-ый день филграстим 5 мкг/кг подкожно, затем через 1 час – сеанс цитафереза.

С целью предотвращения возникновения острых и отсроченных иммунных трансфузионных реакций при АВО-несовместимости между донором ГСК и реципиентом, проводились дополнительные мероприятия, направленные на максимально возможную элиминацию плазмы и эритроцитов из аллогенного трансплантата. При большой АВО-несовместимости перед инфузией трансплантата использовали удаление несовместимых эритроцитов (седиментация с 6% гидроксипропилоккрахмалом), при малой – удаление плазмы путём центрифугирования, при комбинированной – сочетание методов.

2.3. Методы лабораторного мониторинга

Пациентам-кандидатам для проведения ТГСК, включенным в исследование, с момента начала режима кондиционирования, ежедневно или по мере клинической необходимости, осуществляли оценку общелабораторных показателей в специализированных лабораториях ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова:

-клинический анализ крови;

- биохимический анализ крови;
- коагулологическое исследование: фибриноген, протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время, антитромбин III, D-димер;
- анализ кислотно-основного состояния;
- общий анализ мочи
- молекулярно-генетические методы (типирование генов HLA-системы, оценка уровня минимальной остаточной болезни и донорского химеризма)

В посттрансплантационном периоде проводилось определение концентрации иммуносупрессивных препаратов в плазме крови (циклоsporин/такролимус/сиролимус) минимум 2 раза в неделю.

Мониторинг инфекции бактериальной, грибковой, вирусной и паразитарной этиологии, при наличии характерных симптомов, проводили с помощью бактериологических, иммунологических, биохимических, молекулярно-биологических методов и микроскопии в различных биологических жидкостях организма, средах и смывах в специализированных лабораториях ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова, ФГБУ НИИ детских инфекций ФМБА и НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина – все Санкт-Петербург, Россия.

2.3.1. Иммуногематологические методы исследования

Всем пациентам с ТГСК до начала режима кондиционирования, в случае необходимости гемотрансфузий, в ходе оценки химеризма при смене группы крови, проводили определение групповой принадлежности эритроцитов по системе ABO с помощью стандартных методик из заготовленной венозной крови в количестве не менее 5 мл в чистой сухой пробирке или в пробирке с антикоагулянтом этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) в лаборатории тканевого типирования, возглавляемой Ивановой Н.Е.:

- перекрестным методом на плоскости с использованием моноклональных антител класса IgM анти-A, анти-B, анти-AB (Фонд развития медицинских и

биологических технологий «МеДиКлон», Санкт-Петербург, Россия), стандартных тест-эритроцитов ABO (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА, Россия). В случае слабой агглютинации или наличии экстраагглютинина анти-A проводилась верификация вариантов антигена A₁ и A₂ с помощью лектина анти-A₁ или изосероклона анти-A₁ и TransClon анти-H (в случае отсутствия агглютинации с лектином).

-методом агглютинации в геле с помощью микротипирующей системы (ID-карты, «BioRad»).

Определение антигена D системы резус проводили:

-методом прямой гемагглютинации на плоскости с помощью моноклональных антител класса IgM анти-D (Фонд развития медицинских и биологических технологий «МеДиКлон», Санкт-Петербург, Россия). При наличии слабой агглютинации использовали гелевые карты фирмы BioRad – для выявления слабых вариантов антигена D (D^w).

-методом агглютинации в геле с помощью микротипирующей системы (ID-карты, «BioRad»).

Определение антигенов эритроцитов C, c, E, e, K, C^w, анти-Челлано (Kell) проводили с помощью моноклональных антител – анти-C, анти-c, анти-E, анти-e, анти-K, анти-k, анти-C^w методом агглютинации в геле и микротипирующей системы (ID-карты, «BioRad»).

Данная система использует в качестве среды для всех видов реакции гемагглютинации гель Сефадекс G-200, который помещён в микропробирки, запаянные в пластиковые диагностические идентификационные карты (ID-карты). Для проведения тестов используются три вида геля:

-нейтральный, не содержащий специфических антител (применяется для поиска и идентификации антител солевым и ферментным методами, холодовой стадии пробы на совместимость крови донора и реципиента);

-специфический, содержащий антитела (моноклональные или поликлональные) к антигенам эритроцитов крови человека (применяется для типирования антигенов эритроцитов систем ABO, резус, Келл и т.д.)

-антиглобулиновый, содержащий антитела (полиспецифические или моноспецифические) к иммуноглобулинам человека и компонентам системы комплемента (применяется для прямого и непрямого антиглобулинового теста (реакции Кумбса) при поиске и идентификации ауто- и изоиммунных антител, пробе на совместимость крови донора и реципиента) (Фрегатова Л.М., 1998).

У доноров ГСК и доноров компонентов крови для определения группы крови по системе АВО, фенотипирования по антигенам эритроцитов D, C, c, E, e, C^w, Келл использовали те же методики.

В соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ №183н от 02.04.2013 г. «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» пациентам с отягощенным анамнезом и входящим в группу риска развития гемолитических осложнений проводили скрининг на наличие аллоиммунных антител – непрямая проба Кумбса (скрининг антител), аутоиммунных антител – прямая проба Кумбса.

Для выполнения прямого и непрямого антиглобулинового теста использовали метод агглютинации в геле и микротипирующей системы (IDLiss Coombs, DC-Screening I, BioRad Lab).

При обнаружении аллоантител определялась их специфичность с панелью эритроцитов.

Плановые трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови осуществлялись после выполнения индивидуального подбора «донор-реципиент» с помощью пробы на совместимость (непрямой антиглобулиновый тест) кассетой Ortho BioVue anti-human globulin polyspecific (Ortho-Clinical Diagnostics, Великобритания или ID-карт фирмы BioRad, США).

Экстренные трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови проводили исходя из наличия АВО-несовместимости в паре «донор-реципиент», таблицы совместимости фенотипов системы резус, этапа ТГСК, и при отсутствии агглютинации в пробах на совместимость на плоскости с применением изосероклонов и 33% полюглюкина.

В посттрансплантационном периоде при первых признаках приживления трансплантата осуществляли контроль динамики донорского химеризма методом агглютинации в геле один раз в неделю или по мере клинической необходимости с помощью кассеты Ortho BioVue ABO-Rh (Ortho-Clinical Diagnostics, Великобритания).

Началом донорского химеризма эритроцитов считали первое обнаружение эритроцитов донора в двух или более последовательных анализах периферической крови серологическими методами. Забор крови осуществлялся в пробирки с ЭДТА и с добавлением изогемагглютининов. Силу агглютинации определяли как слабую, +, ++, +++, +++++. Титр изогемагглютининов анти-А и анти-В определяли разведением эритроцитов физиологическим раствором и инкубации при комнатной температуре в течение 30 минут. Конечной точкой разведения была реакция в 1+ (Ortho BioVue 2015).

2.3.2. Критерии восстановления кроветворения и осложнений терапии

При анализе полученных данных использовали общепринятые определения и классификации осложнений после ТГСК (Национальное гематологическое общество, 2014). ОВ определялась как временной период от момента постановки диагноза до момента смерти пациента или последнего контакта с ним.

Критериями приживления трансплантата служили положения, принятые EBMT и CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Research):

- первый день повышения абсолютного числа нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ в периферической крови в течение трёх последовательных дней без дополнительной стимуляции гемопоэза Г-КСФ;

- абсолютное число лейкоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении трех последующих дней;

- сохранение абсолютного числа тромбоцитов $>20,0 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении трех последующих дней при отсутствии заместительных трансфузий гемокомпонентов.

Приживление эритроидного ростка – 100% донорский химеризм, отсутствие или снижение титра изогемагглютининов реципиента, независимость от гемотрансфузий при отсутствии признаков кровотечения или геморрагического синдрома (Bolan CD et al, 2001).

ПККА определялась при обнаружении в аспирате костного мозга миелоидного, лимфоидного и мегакариоцитарного ростков, и в сочетании с отсутствием предшественников эритропоэза (эритробластов) и ретикулоцитопении в периферической крови.

Диагностику и стадирование острой РТПХ проводили, ориентируясь на общепринятые критерии согласительной конференции по проблемам РТПХ (таблица 11) (Przepiorka D et al, 1995).

Таблица 11. Стадирование острой реакции «трансплантат против хозяина»

Стадия	Вовлеченные органы и ткани		
	Кожа	Печень (билирубин)	Кишечник
I	Макулопапулезная сыпь <25% поверхности тела	34-51 мкмоль/л	Диарея >500 мл/сут или постоянная тошнота
II	Макулопапулезная сыпь 25-50% поверхности тела	51-102 мкмоль/л	Диарея >1000 мл/сут
III	Макулопапулезная сыпь >50% поверхности тела	102-255 мкмоль/л	Диарея >1500 мл/сут
IV	Генерализованная эритродерма с формированием булл	>255 мкмоль/л	Выраженная абдоминальная боль и/или илуес

Продолжение таблицы 11

Степень			
I	Стадия I-II	Нет	Нет
II	Стадия III или	Стадия I или	Стадия I
III	-	Стадия II-III или	Стадия II-IV
IV	Стадия IV или	Стадия IV	-

Наличие хронической РТПХ определяли согласно общепринятым критериям согласительной конференции при поддержке Национального института здоровья США от 2005 года для клинических исследований, которые были пересмотрены в 2014 году (таблица 12) (Filipovich AN et al, 2005; Jagasia MH et al, 2015).

Таблица 12. Стадирование хронической реакции «трансплантат против хозяина»

Категория	Время появления симптомов	Признаки острой РТПХ	Признаки хронической РТПХ
Острая РТПХ			
Классическая	<100 дней	+	-
Персистирующая, рекуррентная или поздняя острая	>100 дней		
Хроническая РТПХ			
Классическая	Без ограничений по времени	-	+
Overlap синдром	Без ограничений по времени	+	+

2.4. Сопроводительная терапия

В посттрансплантационном периоде в случае групповой АВО-несовместимости, заместительная гемотрансфузионная терапия осуществлялась согласно общепринятым рекомендациям (Booth GS et al, 2013).

У реципиентов ГСК за несколько дней до начала режима кондиционирования в асептических условиях устанавливали двух- или трёхканальный центральный венозный катетер (Certofix Duo/Trio 720, Certofix Paed S 513 Duo/Trio, Certofix Paed S 520 Duo/Trio, ББраун, Германия), как правило, в v.subclavia dextra/sinistra – у детей и v.jugularis или v.subclavia dextra/sinistra – у взрослых. У детей манипуляция осуществлялась в условиях операционной с использованием ингаляционного наркоза севофлюраном. С 2012 года установка центрального венозного доступа у взрослых и детей осуществляется под контролем ультразвуковой навигации.

Выбор доз и препаратов режима кондиционирования определялся диагнозом, статусом заболевания, соматическим состоянием пациента.

Профилактику РТПХ осуществляли в соответствии с рекомендациями EBMT, протоколами, разработанными в НИИ ДОГиТ им. Р.М.Горбачевой. Для профилактики и лечения острой РТПХ использовали моно терапию алкилирующим агентом (циклофосфамид), комбинации иммуносупрессивных препаратов на основе ингибиторов кальциневрина (циклоспорин А, такролимус), ингибитора mTOR (сиролимус) под контролем концентрации в сыворотке крови с последующей ступенчатой отменой при отсутствии симптомов РТПХ, в сочетании с антиметаболитами (метотрексат), микофенолатом мофетилом (таблица 13).

Таблица 13. Характеристика режимов кондиционирования и схем профилактики РТПХ

Показатель	Алло-ТГСК	Ауто-ТГСК
Вид режима кондиционирования, n (%)		
МАК	431 (29,5%)	149 (93,1%)
РИК	1030 (70,5%)	11 (6,9%)
Схема режима кондиционирования, n (%)		
Аллогенная ТГСК		
МАК:		
бусульфан+циклофосфамид	301 (69,8%)	
Другие МАК:		
треосульфан, циклофосфамид	20 (4,6%)	
бусульфан, цитарабин, циклофосфамид, ломустин	69 (16%)	
флюдарабин, треосульфан	8 (1,8%)	
флюдарабин, треосульфан, тиотепа	17 (3,9%)	
флюдарабин, тиотепа, мелфалан	14 (3,2%)	
цитарабин, треосульфан, ломустин, циклофосфамид	2 (0,7%)	
РИК:		
бусульфан+флюдарабин	515 (50%)	
мелфалан+флюдарабин	217 (21%)	
циклофосфамид+флюдарабин	43 (4,1%)	
флюдарабин+бендамустин	44 (4,1%)	
флюдарабин+цитарабин+бусульфан	53 (5,1%)	
Другие РИК:		
циклофосфамид	28 (2,7%)	
флюдарабин, цитарабин (FLAG)	17 (1,7%)	
другие режимы (11 модификаций)	113 (11,3%)	

Продолжение таблицы 13

Аутологичная ТГСК		
мелфалан		30 (18,8%)
бусульфан+циклофосфамид		35 (21,9%)
ВеАМ (бендамустин, этопозид, цитарабин, мелфалан)		27 (16,9%)
бусульфан+мелфалан		23 (14,4%)
другие режимы (15 модификаций)		45 (28%)
Профилактика РТПХ, n (%)		-
циклоспорин+метотрексат	370 (25,3%)	
циклоспорин+микофенолата мофетил	78 (5,3%)	
циклоспорин+циклофосфамид	23 (1,6%)	
такролимус+метотрексат	202 (13,8%)	
такролимус+ микрофенолата мофетил	259 (16,8%)	
такролимус+ микрофенолата мофетил+ циклофосфамид	245 (16,5%)	
такролимус+сиролимус+циклофосфамид	43 (3%)	
такролимус+циклофосфамид	35 (2,4%)	
такролимус+сиролимус	11 (0,7%)	
циклофосфамид моно	96 (6,5%)	
другие режимы (8 модификаций)	70 (8,1%)	

В случае использования метотрексата (Ebewe pharma) с целью профилактики РТПХ, режим дозирования зависел от общего состояния больного и наблюдавшихся токсических проявлений препаратов режима кондиционирования и профилактики РТПХ (развитие стоматита, некротической энтеропатии, полиорганной недостаточности). В связи с чем, доза метотрексата и

схема его введения могли отличаться от оригинального протокола (10-15 мг/м² через 24 часа после инфузии ГСК и, далее – 10 мг/м² в Д+3 и Д+6).

При проведении ТГСК от неродственного донора и частично HLA-совместимого родственного донора в режимы профилактики у части пациентов включали АТГ (АТG-Fresenius и АТGAM, Pfizer) или в единичных случаях алемтузумаб (кэмпас, Schering).

У большинства пациентов в период с 1999 по 2010 год антибактериальную профилактику метронидазолом 500 мг три раза в сутки и ципрофлоксацином 500 мг два раза в сутки начинали не позднее первого дня кондиционирования, и до момента восстановления числа гранулоцитов выше 1000 в мкл. Антимикотическую профилактику проводили, используя флюконазол, итраконазол или амфотерицин Б. В связи с высоким риском развития у реципиентов ГСК инфекций, обусловленных вирусами группы герпеса, пациенты получали ацикловир в стандартной профилактической дозе. Профилактику ЦМВ-инфекции проводили в зависимости от риска ее развития. Серопозитивным пациентам или больным, имеющих серопозитивного донора, осуществляли специфическую профилактику ЦМВ-инфекции ганцикловиром в предтрансплантационном периоде. Противопротозойную профилактику с использованием триметоприма 5мг/кг три раза в неделю осуществляли до начала кондиционирования с перерывом на период проведения режима кондиционирования и период нейтропении ниже 1000 гранулоцитов в мкл, и продолжали до окончания иммуносупрессивной терапии.

Нутритивную терапию проводили в рамках низкомикробной диеты с использованием энтерального и парентерального питания, и исходя из энергетических потребностей составляющих 140% от энергии основного обмена (30-35 ккал/кг/сутки) (Apperley J et al, 2008). Потребность в белке составила 1,5-1,7 гр/кг/сутки, что соответствует рекомендациям ASPEN и EBMT (Австрийское общество клинического питания, 2003). С целью предупреждения синдрома перекармливания, в течение первых суток вводили 50% препаратов от суточной

расчетной дозы. При удовлетворительной переносимости, во вторые сутки вводили 75% препаратов и в третьи сутки терапии 100%, соответственно. Критерием для отмены нутритивной терапии служило усвоение естественным путем 60% необходимой энергии в течение трех последовательных дней начиная с Д+14 после ТГСК при сохранной функции желудочно-кишечного тракта. При недостаточном пероральном приеме пищи и в ситуациях ведущих к повышенному расходу нутриентов – острой РТПХ, энтеропатии, сепсисе и других, нутритивную поддержку продолжали до момента адекватного естественного питания.

2.5. Методы статистической обработки результатов исследования

Анализ полученных данных проводили согласно общепринятым правилам и международным рекомендациям по обработке и предоставлению результатов ТГСК и использовали следующие статистические методы: описательной статистики для количественных переменных, параметрической статистики, описания номинальных переменных, методы анализа выживаемости (Szydlo RM 2012).

Исходные данные структурировали с помощью приложения Microsoft Excel 2007, статистическую обработку осуществляли в программе IBM SPSS Statistics ver.19.0.

Анализ общей выживаемости проводили методом Каплана-Майера с использованием трёх основных критериев: log-rank, Бреслау и Тарон-Вар. Для оценки влияния различных факторов на течение посттрансплантационного периода применяли многофакторный анализ – регрессия Кокса. Для оценки влияния АВО-статуса на развитие острой РТПХ – анализ номинальных переменных, таблицы сопряженности с помощью тестов χ^2 , отношения правдоподобия и критериев отношения шансов (OR) или отношения рисков (RR). Для оценки факторов, влияющих на сроки развития химеризма – многофакторный дисперсионный анализ. При анализе влияния показателей и оценки эффективности заместительной гемотрансфузионной терапии, использовали

однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Стьюдента и таблицы сопряженности. Для оценки факта и сроков восстановления донорского гемопоза использовали однофакторный дисперсионный анализ, медианный тест, тест Краскала-Уоллиса (непараметрический дисперсионный анализ), многофакторный регрессионный анализ.

Различие между отдельными показателями считали статистически достоверным при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ И НЕЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

С целью оценки эффективности ТГСК и влияния совместимости по группе крови пары реципиент/донор на результаты лечения, осуществлён анализ у 1468 пациентов с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями. Всего было выполнено 1482 алло-ТГСК: от неродственного донора – 846 (57,1%); родственного – 358 (24,1%); гаплоидентичного – 274 (18,5%). Определяющим моментом при выполнении алло-ТГСК является факт приживления трансплантата, сопровождающийся восстановлением всех ростков кроветворения, в том числе эритроидного ростка, с последующим возможным развитием иммуногематологических осложнений. Приживление донорского трансплантата отмечалось в 82,5% случаев (n=1221), неприживление в 15,9% (n=236), восстановление гемопоэза реципиента в 0,8% (n=16) (таблица 14). Основным предиктором неприживления был статус заболевания на момент начала режима кондиционирования: прогрессия/рецидив – 78,8% случаев (n=186). Отторжение донорского трансплантата было в 13,4% (n=199) случаях. Острая РТПХ в общей популяции пациентов с алло-ТГСК (n=1324) развивалась в 46,5% случаев (n=615), из них в 34,1% (n=210) – III-IV степени.

Таблица 14. Приживление и отторжение трансплантата, развитие острой РТПХ и результаты лечения у пациентов с аллогенной ТГСК от родственного, неродственного и гаплоидентичного донора

Показатель	Значение
Количество алло- ТГСК	n=1482
Приживление трансплантата, n (%)	
приживление	1221 (82,5%)
неприживление	236 (15,9%)
восстановление собственного гемопоэза	12 (0,8%)
нет данных	13 (0,8%)
Отторжение трансплантата, n (%)	
первичное	153 (10,3%)
вторичное	46 (3,1%)
не оценить	23 (1,6%)
Острая РТПХ, n (%)	
нет	709 (53,5%)
I-II степени	405 (30,6%)
III-IV степени	210 (15,9%)
Состояние на дату последнего контакта, n (%)	
пациент жив	721 (49,4%)
пациент умер	705 (48%)
нет данных	38 (2,6%)

Пациенты с острыми лейкозами, включённые в исследование, преобладали над больными с другими диагнозами – всего 35 заболеваний. Вне острых лейкозов, при анализе каждой отдельно взятой нозологии, отмечалось малое количество наблюдений. В связи с чем, с целью увеличения достоверности статистического анализа, пациенты с диагнозами сопоставимыми по патогенезу, лабораторным и клиническим проявлениям были объединены в следующие группы (таблица 10):

-группа «лейкозы», включала пациентов с ОМЛ, ОЛЛ, ЮММЛ, ОБЛ;

-группу «злокачественных заболеваний» составили подгруппы – «лейкозы», «солидные опухоли», «лимфопролиферативные заболевания», «миелопролиферативные заболевания».

-в группу «незлокачественных заболеваний» вошли – «болезни накопления», «болезни с костномозговой недостаточностью» и «другие».

При этом, учитывая многофакторность взаимодействия различных составляющих, влияние АВО-статуса не может быть оценено без комплексного анализа зависимости ОВ пациентов от диагноза, стадии заболевания, вида алло-ТГСК (родственный, неродственный, гаплоидентичный донор), степени совместимости по генам HLA-системы, источника трансплантата (КМ, ГСКК), режима кондиционирования (МАК, РИК), схемы профилактики острой РТПХ, содержания CD34⁺ клеток в трансплантате, наличия и степени РТПХ.

Значение фактора совместимости по группе крови между донором и реципиентом при аллоТГСК, также оценено на основании влияния на факт и скорость приживления трансплантата, вероятности развития острой и хронической РТПХ, развития иммунных осложнений, рецидива заболевания.

3.1. Оценка общей выживаемости в зависимости от возраста и пола реципиента и донора ГСК

Учитывая вероятность влияния возраста, пола и иммунологических характеристик пациента: группа крови, резус-фактор, фенотип эритроцитов; на развитие посттрансплантационных осложнений и эффективность алло-ТГСК, проводился анализ вышеуказанных параметров.

Не было получено статистически достоверных данных о влиянии возраста на эффективность алло-ТГСК в трёх группах сравнения: 0-14 лет (n=473, медиана 7 лет, HR 1,265; 95% CI 85,266-90,225, p=0,33), 15-21 лет (n=313, медиана 18 лет, HR 0,874; 95% CI 87,431-90,856, p=0,33), 22 года и старше (n=838, медиана 38 лет, HR 0,633; 95% CI 88,534-93,667, p=0,14).

Пол пациента (n=1392): мужской (n=774), женский (n=618); не оказывал влияния на однолетнюю ОВ у пациентов со злокачественными заболеваниями при алло-ТГСК – 56% (среднее – 8,736, HR 0,156; 95% CI 8,430-9,042) и 58% (среднее – 8,734, HR 0,178; 95% CI 8,385-9,082), соответственно, p=0,79 (рисунок 3).

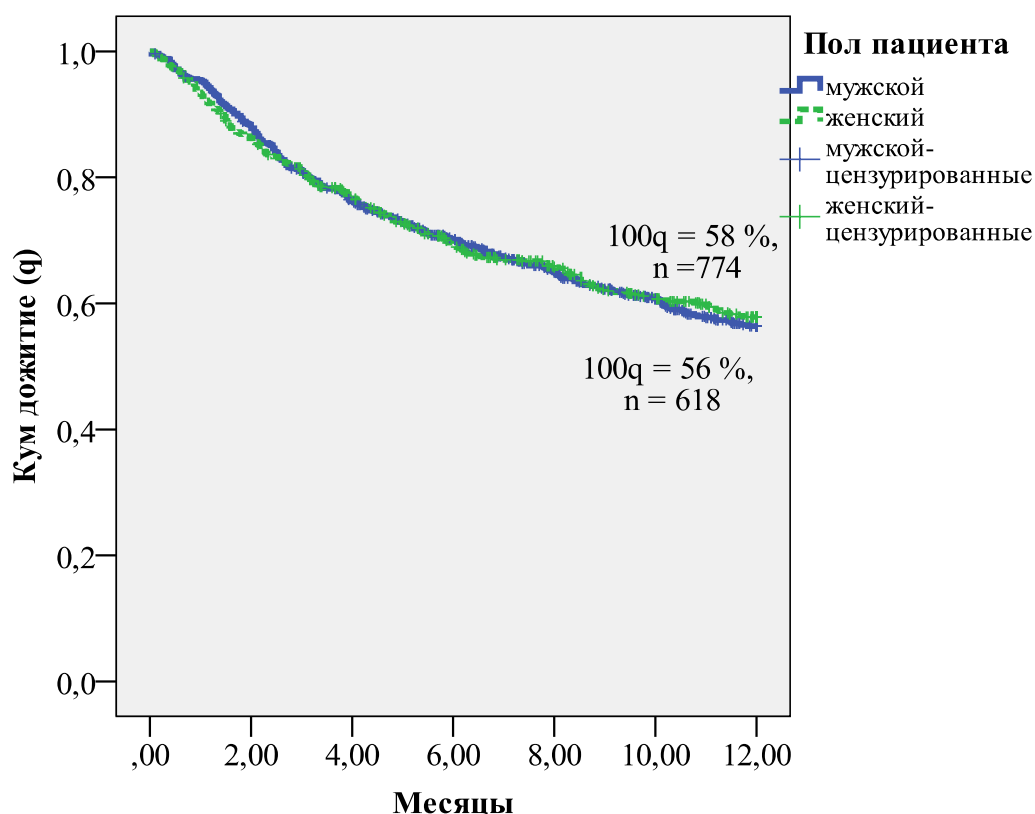


Рисунок 3. Однолетняя ОВ у пациентов со злокачественными заболеваниями в зависимости от пола пациента при алло-ТГСК

В тоже время, в нашем исследовании нашел подтверждение тот факт, что доноры ГСК женского пола менее предпочтительны по сравнению с донорами мужского пола, возможно в связи с наличием эритроцитарных анти-D антител в результате второй и последующих беременностей в случае резус-конфликта между иммунными системами матери и плода. Пол донора ГСК: мужской (n=749), женский (n=487); оказывал влияние на однолетнюю ОВ у пациентов в общей популяции при алло-ТГСК – 59% (среднее – 8,7 месяцев, HR 0,162; 95% CI

8,431-9,064) и 51% (среднее – 8,3 месяцев, HR 0,204; 95% CI 7,918-8,716), соответственно, $p=0,04$ (рисунок 4).

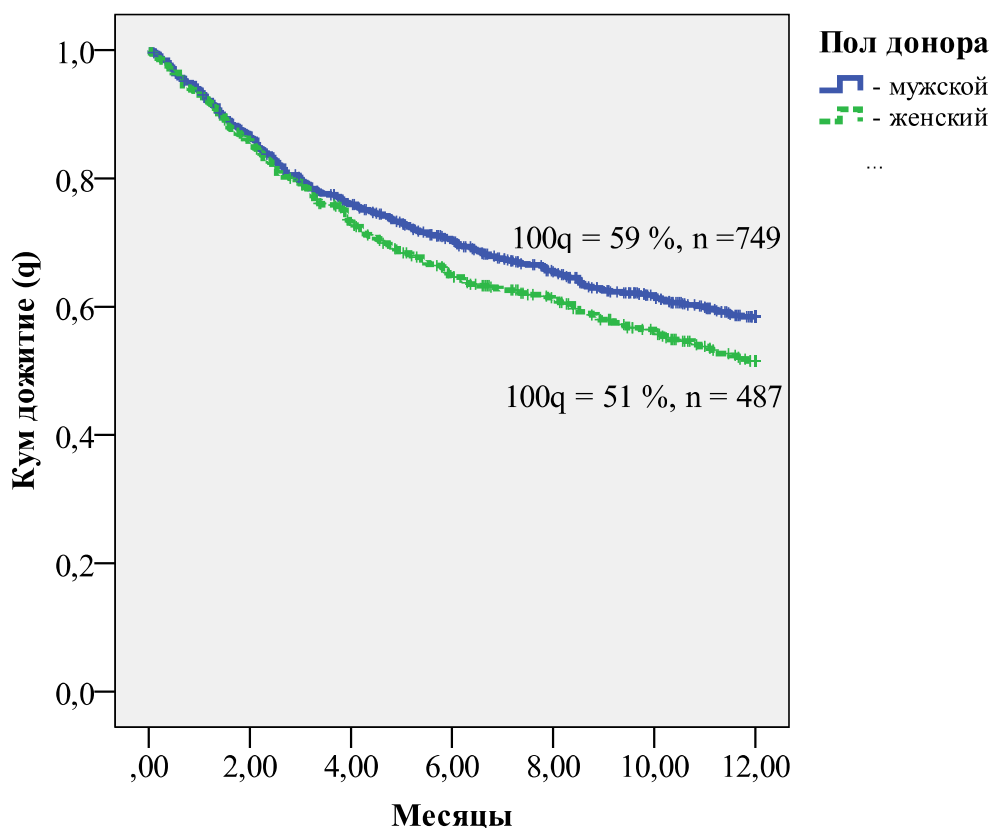


Рисунок 4. Однолетняя ОВ у пациентов в общей популяции при алло-ТГСК в зависимости от пола донора ГСК: мужской (n=749), женский (n=487)

Однако пол донора ГСК: мужской (n=376), женский (n=237) не оказывал влияния на однолетнюю ОВ у пациентов с лейкозами в ремиссии при алло-ТГСК – 71% и 71,7%, соответственно, $p=0,89$.

3.2. Влияние диагноза и статуса заболевания на общую выживаемость

Статус основного заболевания на момент выполнения ТГСК является ключевым предиктором, определяющим эффективность проводимой терапии, что было подтверждено в настоящем исследовании. 15-летняя ОВ пациентов (n=1450), в зависимости от ремиссии/частичной ремиссии (n=1030) или рецидива/прогрессии (n=420) заболевания на момент алло-ТГСК составила 46%

(медиана – 112,8 месяцев, вычисление 95% CI невозможно, так как отмечалось более 50% выживших, $p=0,0001$) и 5% (медиана 10 месяцев, HR 0,675; 95% CI 8,711-11,356; $p=0,0001$), соответственно, ($p=0,0001$) (рисунок 5).

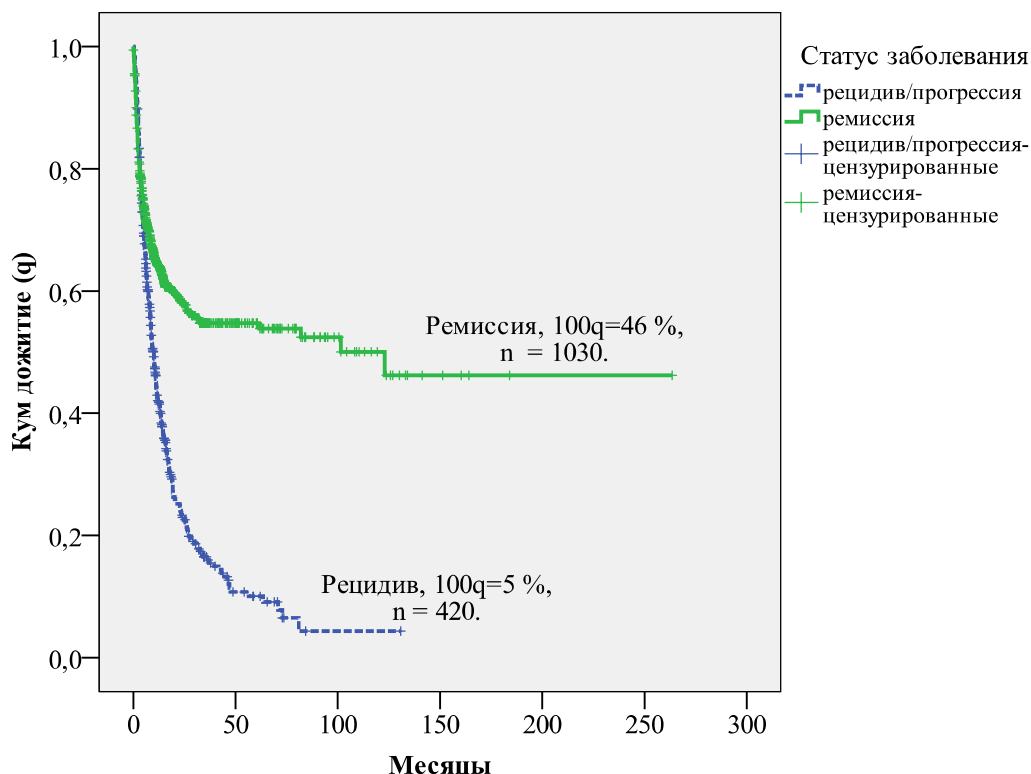


Рисунок 5. 15-летняя ОВ пациентов ($n=1030$) в зависимости от статуса основного заболевания на момент выполнения алло-ТГСК (ремиссия, $n=1030$; рецидив, $n=420$)

Трёхлетняя ОВ пациентов с лейкозами ($n=1096$), включённых в исследование, в зависимости от ремиссии/частичной ремиссии ($n=675$) или рецидива/прогрессии ($n=421$) заболевания на момент алло-ТГСК составила 48% (медиана – 31 месяцев, HR 0,594; 95% CI 22,305-24,631) и 18% (медиана – 4 месяца, HR 0,471; 95% CI 3,9-5,789), соответственно ($p=0,0001$) (рисунок 6).

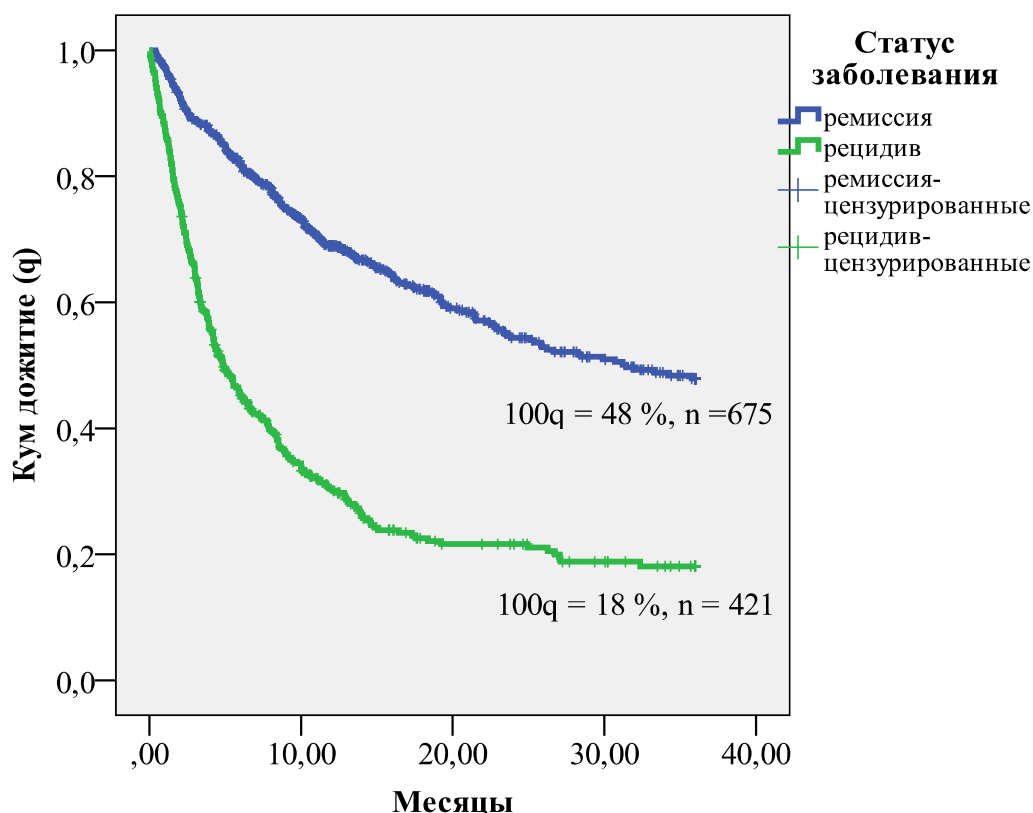


Рисунок 6. Трёхлетняя ОВ пациентов (n=1096) с лейкозами в ремиссии/частичной ремиссии (n=675) и рецидиве/прогрессии (n=421) заболевания на момент алло-ТГСК

Потенциальные риски выполнения ТГСК во время рецидива/прогрессии основного заболевания, прежде всего, связаны с высокой частотой рецидивов и снижением эффективности ТГСК. Например, однолетняя ОВ пациентов в общей популяции с алло-ТГСК (n=1261), включённых в исследование, в зависимости от развития раннего рецидива/прогрессии после ТГСК (n=351) по сравнению с ремиссией (n=910) составила 37% (медиана – 8 месяцев, HR 0,757, 95% CI 7,482-10,451) и 62% (среднее – 8 месяцев, HR 0,15, 95% CI 8,522-9,109), соответственно, $p=0,0001$ (рисунок 7).

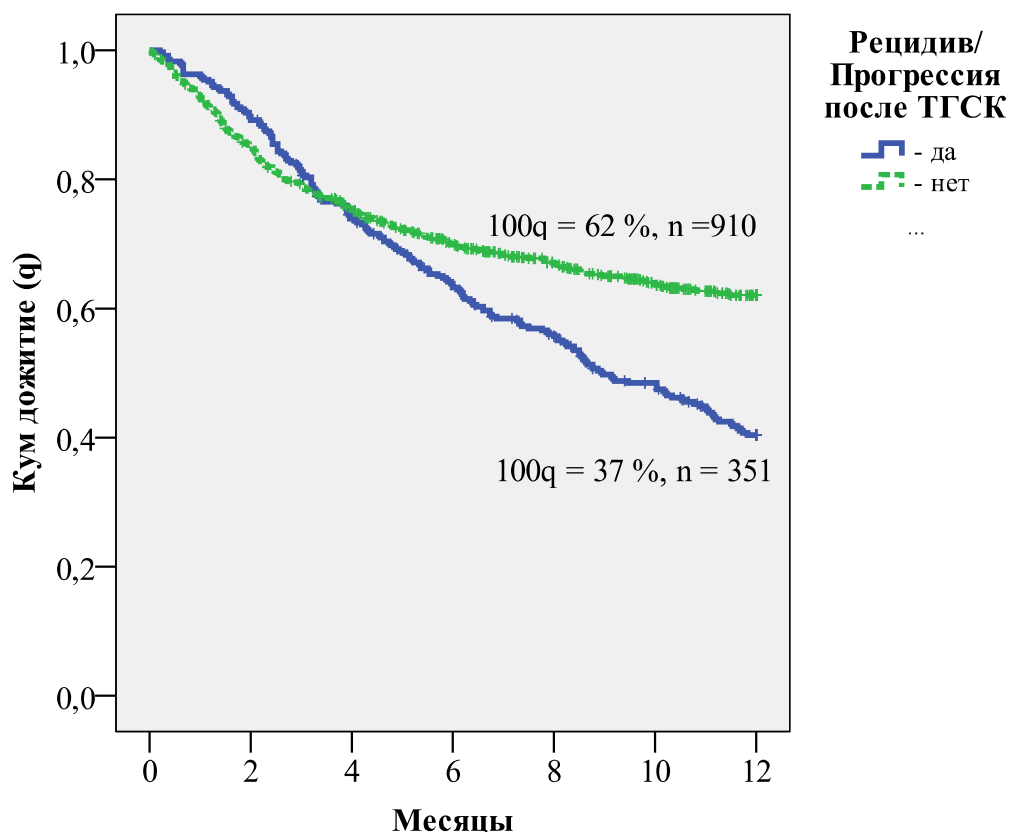


Рисунок 7. Однолетняя ОВ пациентов в общей популяции в зависимости от статуса основного заболевания после алло-ТГСК

Данные результаты указывают на важность своевременного мониторинга минимально остаточной болезни – одного из основных предикторов рецидива основного заболевания и необходимости проведения мероприятий по его профилактике.

Таким образом, статус основного заболевания был определяющим критерием приживления ГСК донора и, следовательно, долгосрочной выживаемости пациентов, наряду с которым вклад АВО-(не)совместимости на выживаемость невозможно оценить без изучения других факторов, а, именно, влияния источника ГСК, качества трансплантата, режимов подготовки пациента к алло-ТГСК и профилактики иммунологических осложнений, характеристик донора.

3.3. Оценка общей выживаемости в зависимости от группы крови реципиента

Значение степени иммуногематологической совместимости в паре «реципиент-донор» по антигенам системы АВО и резус на эффективность алло-ТГСК и риск развития осложнений до конца не определено, в связи с чем в настоящей работе выполнен комплексный анализ вышеуказанных параметров. Группа крови при выполнении алло-ТГСК у пациентов со злокачественными заболеваниями (n=1366): O(I) – 58% (n=459), (среднее – 8,5 месяца, HR 0,208; 95% CI 8,161-8,975; p=0,561), A(II) – 59% (n=495), (среднее – 8,9 месяца, HR 0,193; 95% CI 8,553-9,310; p=0,184), B(III) – 59% (n=306), (среднее – 8,8 месяца, HR 0,248; 95% CI 8,393-9,363; p=0,282), AB(IV) – 51% (n=106), (среднее – 8,4 месяца, HR 0,118; 95% CI 7,633-9,261); p=0,337; в качестве самостоятельного параметра не влияла на однолетнюю ОВ при алло-ТГСК, p=0,48 (рисунок 8).

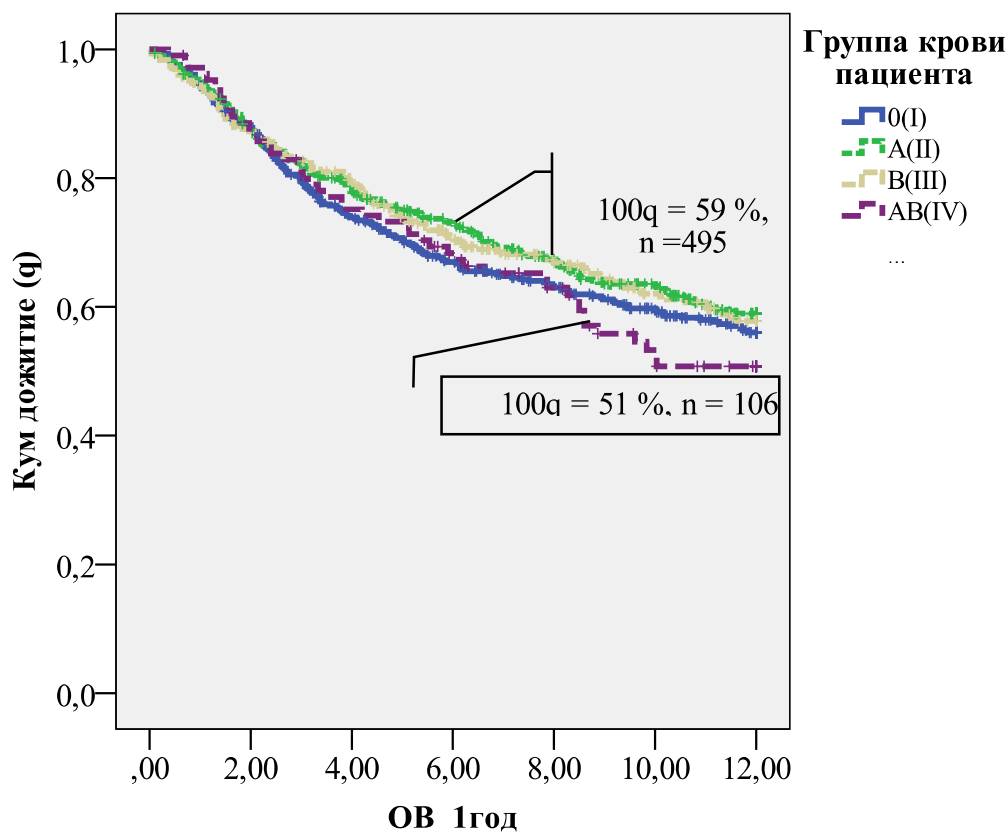


Рисунок 8. Однолетняя ОВ у пациентов со злокачественными заболеваниями в зависимости от группы крови пациента при алло-ТГСК

Аналогичное отсутствие влияния на однолетнюю ОВ при алло-ТГСК группы крови наблюдали у пациентов с незлокачественными заболеваниями (n=81): O(I) – 66,7% (n=27), A(II) – 64,5% (n=31), B(III) – 73,3% (n=15), AB(IV) – 75% (n=8), p=0,92.

В тоже время, резус-фактор при выполнении алло-ТГСК у пациентов со злокачественными заболеваниями (n=1366): отрицательный (n=186), положительный (n=1180); проявил себя, как имеющий значение, так как его статус влиял на однолетнюю ОВ при алло-ТГСК – 48% (среднее – 8,1 месяца, HR 0,324; 95% CI 7,553-8,822) и 59% (среднее – 8,8 месяца, HR 0,126; 95% CI 8,605-9,101), соответственно, p=0,01 (рисунок 9).

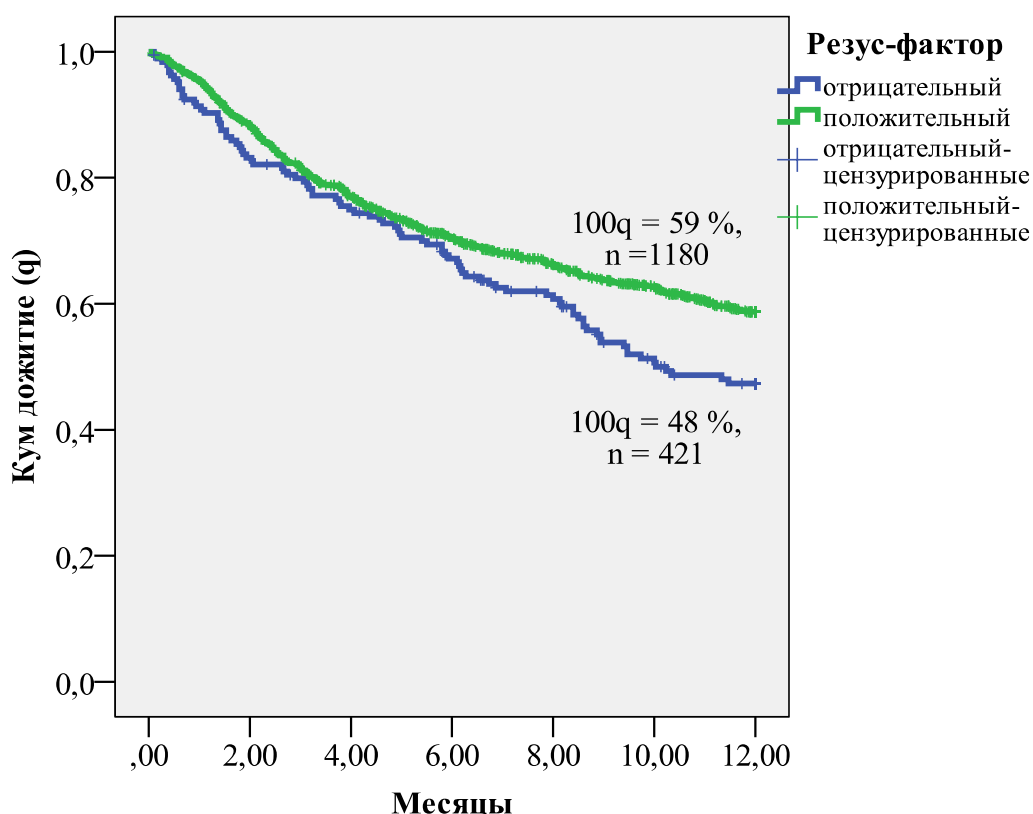


Рисунок 9. Однолетняя ОВ у пациентов со злокачественными заболеваниями в зависимости от резус-фактора пациента: положительный (n=1180), отрицательный (n=186)

При анализе влияния резус-фактора пациентов с незлокачественными заболеваниями: отрицательный (n=8), положительный (n=73) на однолетнюю ОВ при алло-ТГСК, не было выявлено различий – 62,5% и 68,5%, соответственно, $p=0,8$, вероятно ввиду несопоставимости по количеству случаев наблюдения групп сравнения.

В исследовании у пациентов и доноров ГСК встречалось 15 вариантов фенотипов эритроцитов (таблица 15). Преимущественно определялись следующие варианты: DCsee (n=908) – 37,8%, DCCee (n=437) – 18,2%, DCcEe (n=341) – 14,2%, ddcsee (n=336) – 14%, DccEe (n=224) – 9,3%.

Таблица 15. Распространённость фенотипов эритроцитов у реципиентов и доноров гемопоэтических стволовых клеток

Фенотип эритроцитов	Реципиент, n=1175	Донор, n=1224
DCsee	450	458
DCCee	197	240
DCcEe	188	153
ddcsee	157	179
DccEe	110	114
Dcsee	30	27
DccEE	20	29
ddCsee	11	7
DCCEe	7	3
ddccEe	5	9

Продолжение таблицы 15

ddCCee	-	2
ddccEE	-	1
DC ^w cee	-	4
DC ^w Cee	-	1
D ^w Csee	-	1

Антигены системы резус обладают намного меньшей степенью иммуногенности по сравнению с системой АВО, однако могут вносить значительный вклад в развитие аллосенсибилизации и провокацию гемолитических осложнений, тем самым снижая эффективность ТГСК, что было подтверждено в настоящем исследовании. При сравнении фенотипов эритроцитов пациентов со злокачественными заболеваниями (n=1175), были выявлены варианты, оказывающие влияние на общую однолетнюю выживаемость при алло-ТГСК (рисунок 10):

-DCCee (n=197) и ddcsee (n=157), 65% (среднее – 9,5 месяца, HR 0,283; 95% CI 8,945-10,056) и 50% (медиана – 11,4 месяца, HR 0,348; 95% CI 7,706-9,069), соответственно, p=0,006;

-DCsee (n=450) и ddcsee (n=157), 63% (среднее – 9 месяцев, HR 0,198; 95% CI 8,672-9,45) и 50%, соответственно, p=0,025.

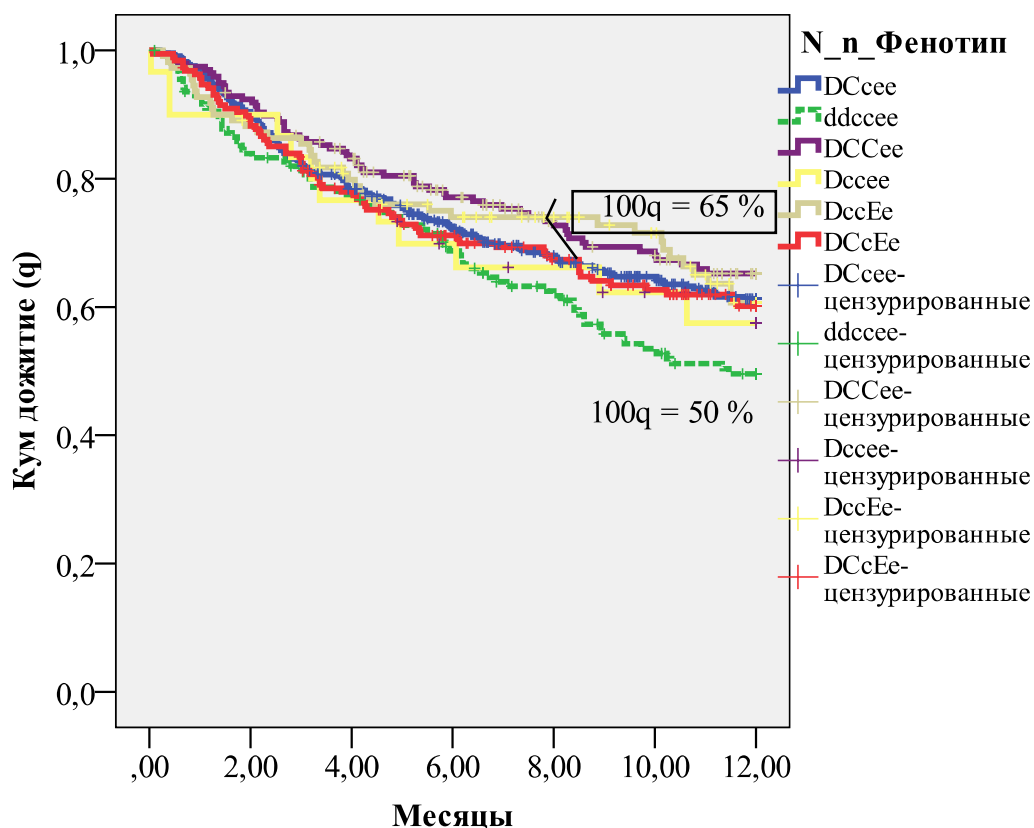


Рисунок 10. Однолетняя ОВ у пациентов со злокачественными заболеваниями в зависимости от фенотипа эритроцитов пациента

В целом можно заключить, что наличие фенотипа DCcee и DCCee у пациента более предпочтительно по отношению к недоминантным антигенам «d», «с», «е». Это связано с одной стороны с тем, что антиген «с» обладает большей степенью иммуногенности и способностью приводить к более выраженной аллосенсибилизации при несовместимых гемотрансфузиях, по сравнению с другими антигенами эритроцитов. С другой стороны – гетерозиготный фенотип пациента позволяет избежать риска развития аллосенсибилизации, по сравнению с гомозиготным. Таким образом, наличие у реципиента антигена «с», является предпочтительным с точки зрения осуществления заместительной гемотрансфузионной терапии при неполном соответствии по фенотипу эритроцитов.

У пациентов с незлокачественными заболеваниями (n=72) при сравнении фенотипов эритроцитов с донорами, не были выявлены варианты, оказывающие

влияние на однолетнюю ОВ при алло-ТГСК, $p=0,45$, что может быть связано с недостаточным количеством наблюдений.

3.4. Оценка общей выживаемости в зависимости от группы крови донора ГСК

Группа крови донора ГСК при алло-ТГСК у пациентов со злокачественными заболеваниями ($n=1206$): O(I) ($n=456$), A(II) ($n=484$), B(III) ($n=187$), AB(IV) ($n=79$); не оказывала влияние на однолетнюю ОВ: O(I) – 57% (среднее – 8 месяцев, HR 0,21; 95% CI 8,045-8,868), A(II) – 58% (среднее – 8 месяцев, HR 0,198; 95% CI 8,347-9,123), B(III) – 50% (среднее – 8 месяцев, HR 0,334; 95% CI 7,451-8,76), AB(IV) – 63% (среднее – 9 месяцев, HR 0,469; 95% CI 8,197-10,033), соответственно, $p=0,24$ (рисунок 11).

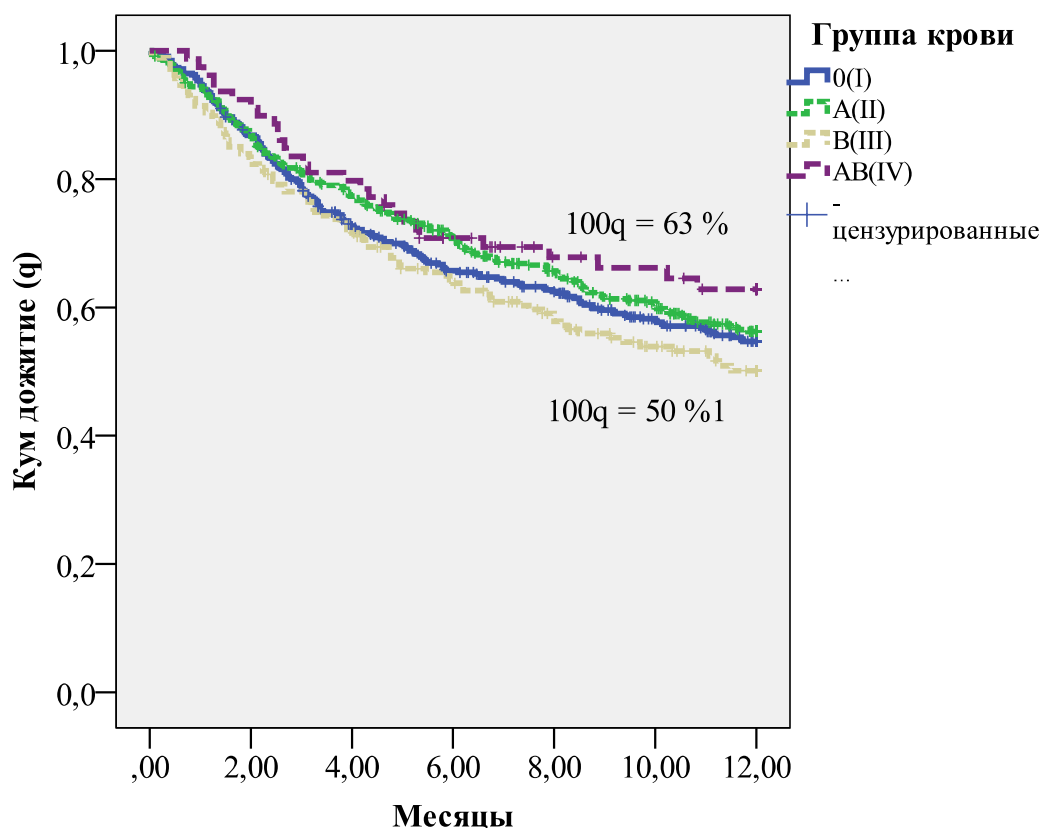


Рисунок 11. Однолетняя ОВ у пациентов со злокачественными заболеваниями в зависимости от группы крови донора ГСК

Схожие результаты получены у пациентов с незлокачественными заболеваниями – группа крови донора ГСК: O(I) (n=30), A(II) (n=28), B(III) (n=18), AB(IV) (n=5) не оказывала влияние на однолетнюю ОВ при алло-ТГСК: O(I) – 70%, A(II) – 67%, B(III) – 61%, AB(IV) – 80%, соответственно, $p=0,79$.

Ресус-фактор донора ГСК для пациентов со злокачественными заболеваниями: отрицательный (n=186), положительный (n=1020) не имел значения при оценке общей однолетней выживаемости при алло-ТГСК – 55% (среднее – 8 месяцев, HR 0,335; 95% CI 7,729-9,041) и 56% (среднее – 8 месяцев, HR 0,138; 95% CI 8,316-8,857), соответственно, $p=0,98$ (рисунок 12).

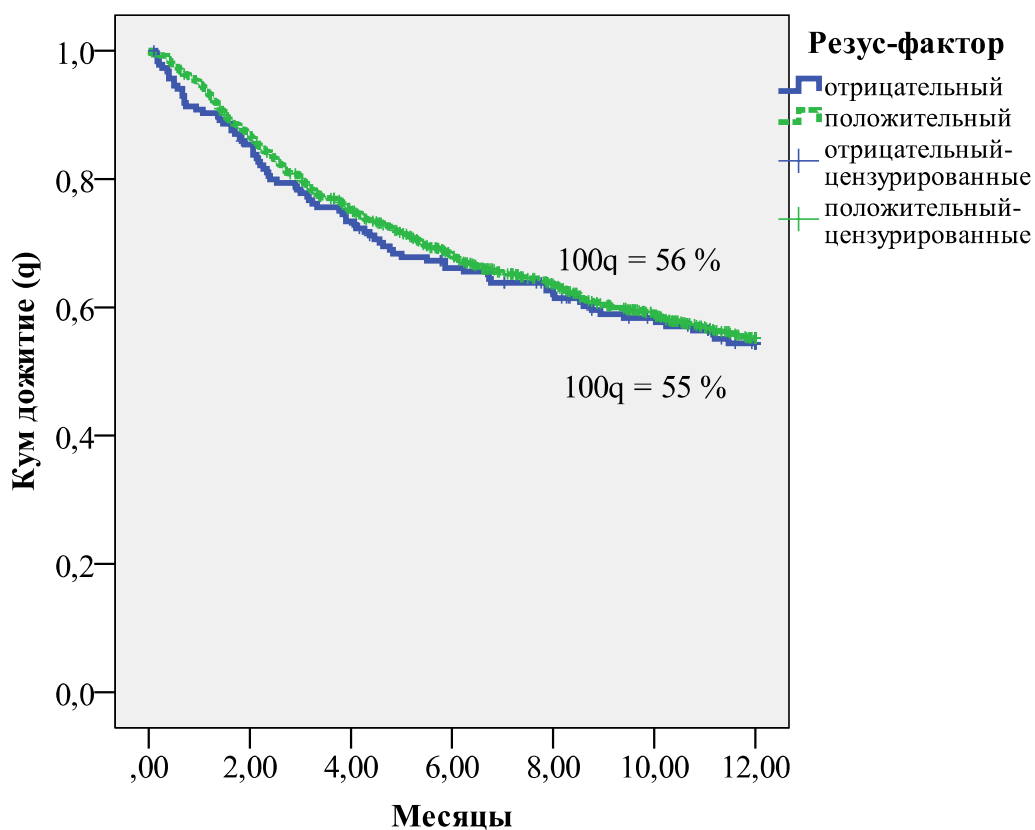


Рисунок 12. Однолетняя ОВ у пациентов со злокачественными заболеваниями в зависимости от резус-фактора донора ГСК

Ресус-фактор донора ГСК для пациентов с незлокачественными заболеваниями: отрицательный (n=11), положительный (n=70) не влиял на однолетнюю ОВ при аллоТГСК – 90% и 64%, соответственно, $p=0,98$.

Данные анализа о влиянии антигенов эритроцитов системы резус донора ГСК подтверждают предположение о более выраженном негативном влиянии на ОВ в случае гомозиготных и D-отрицательных вариантах фенотипа. Например, у пациентов со злокачественными заболеваниями (n=998) при сравнении фенотипов эритроцитов донора ГСК, были выявлены варианты, оказывающие влияние на однолетнюю ОВ при алло-ТГСК (рисунок 13):

-DCcEe (n=124) и DCcee (n=389), 67% ($\chi^2 - 5,454$) и 58%, соответственно, p=0,019

-DCcEe (n=124) и ddccee (n=158), 67% ($\chi^2 - 5,985$) и 53%, соответственно, p=0,014

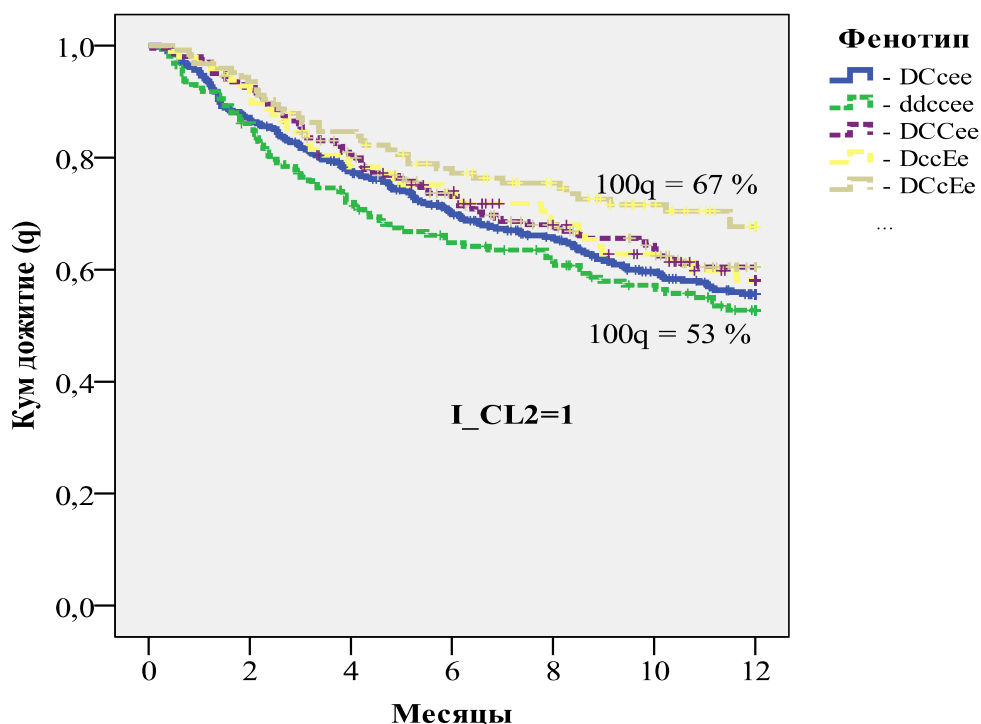


Рисунок 13. Однолетняя ОВ у пациентов со злокачественными заболеваниями в зависимости от фенотипа эритроцитов донора ГСК

У пациентов с незлокачественными заболеваниями (n=68) при сравнении фенотипов эритроцитов донора ГСК, статистический анализ был невозможен из-за отсутствия валидных страт наблюдения по каждому уровню фактора.

3.5. Оценка общей выживаемости пациентов в зависимости от вида и качества трансплантата ГСК

Современные технологии заготовки донорского трансплантата позволяют эффективно использовать при ТГСК как КМ, так и ГСКК, которые отличаются по количественным, качественным характеристикам ГСК и наличию/отсутствию клеток стромального микрооружия. По нашим данным источник трансплантата – КМ (n=668) – 35% (медиана – 19,1 месяцев, HR 2,947; 95% CI 13,390-24,944; p=0,236) или ГСКК (n=731) – 25% (медиана – 19,2 месяца, HR 2,178; 95% CI 14,964-23,503; p=0,249) не оказывал влияние на 15-летнюю ОВ пациентов с алло-ТГСК (n=1474) (рисунок 14). Комбинация КМ и ГСКК (n=71), ассоциировалась с намного меньшей ОВ – 14% (медиана 8,5 месяцев, HR 1,655; 95% CI 5,257-11,743; p=0,837), что связано с преобладающим применением данного источника ГСК в нашем исследовании у прогностически неблагоприятной группы пациентов, а, именно, в рецидиве/прогрессии основного заболевания. Статистически достоверные различия были при сравнении: КМ и КМ+ГСКК, p=0,003; ГСКК и КМ+ГСКК, p=0,002.

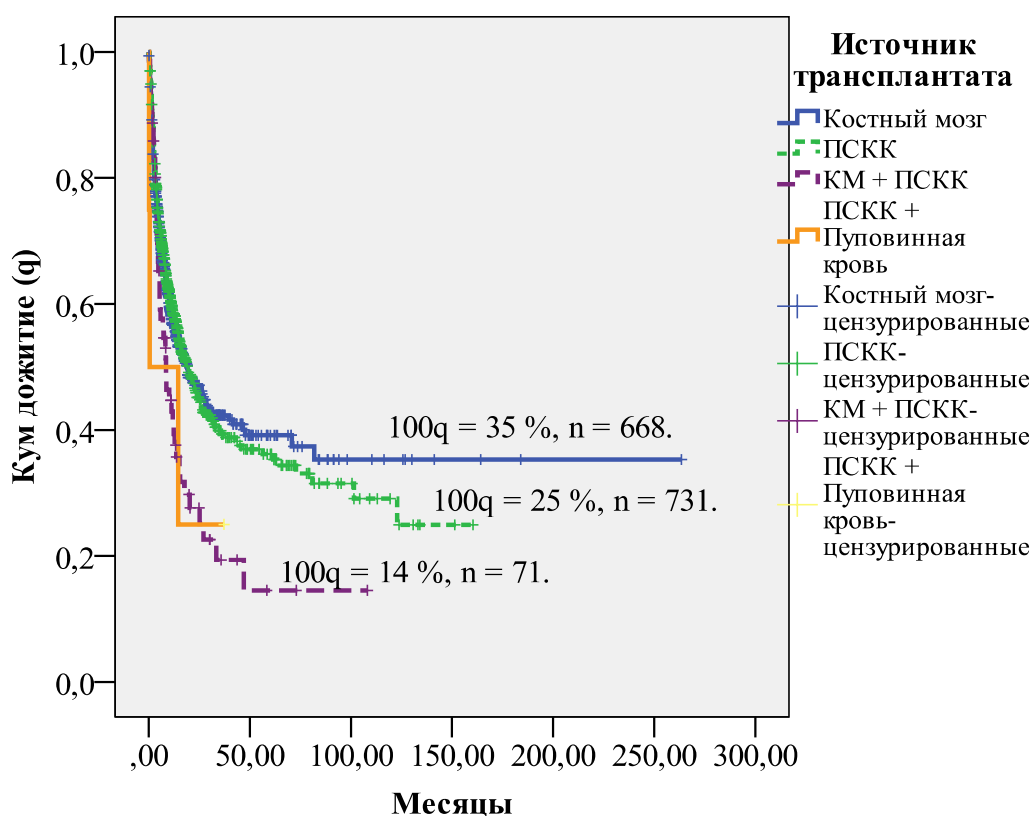
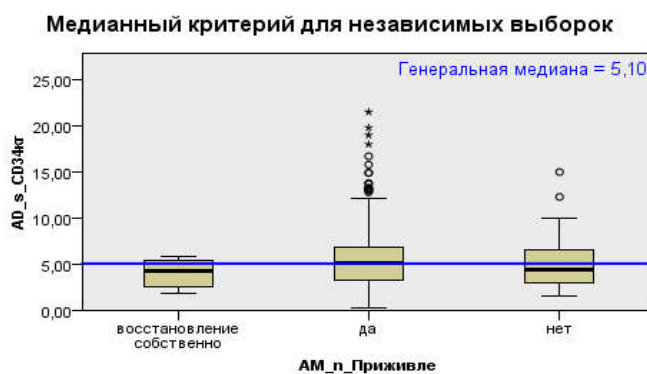


Рисунок 14. 15-летняя ОВ пациентов с алло-ТГСК в зависимости от источника трансплантата

В тоже время анализ на примере более однородных групп пациентов, показал, что источник трансплантата у больных с лейкозами в ремиссии (n=673) не оказывал влияние на однолетнюю ОВ при алло-ТГСК: КМ (n=261) – 72%, ГСКК (n=382) – 70%; комбинация КМ и ГСКК (n=28) – 64%, соответственно, p=0,53.

У пациентов с незлокачественными заболеваниями (n=84) источник трансплантата также не оказывал влияние на однолетнюю ОВ при алло-ТГСК: КМ (n=60) – 68%, ГСКК (n=21) – 57%; комбинация КМ и ГСКК (n=3) – 100%, соответственно, p=0,48.

Важным параметром качества трансплантата является количество ГСК ($CD34^+$ клеток), которое может определять вероятность и скорость восстановления всех ростков кроветворения донора после алло-ТГСК, включая функционирование иммунной системы. Согласно полученным результатам, количество $CD34^+$ клеток в трансплантате донора (медиана – $5,1 \times 10^6$ $CD34^+$ кл/кг, среднее $\pm$ стандартное отклонение – $5,6 \pm 3,1$) в независимости от диагноза реципиента не приводило к изменению частоты приживления и сроков восстановления гранулоцитарного ростка кроветворения (медиана – 18 суток) при алло-ТГСК (p=0,17) (рисунок 15).



Всего	634
Медиана	5,100
Статистика критерия	3,496
Степени свободы	2
Асимптотич. знч. (2-сторонний критерий)	,174

1. Более чем в 20% ячеек ожидаемые значения меньше пяти.
2. Множественные сравнения не выполняются, поскольку общий критерий не обнаруживает значимых различий по всем выборкам.

Рисунок 15. Вероятность восстановления гранулоцитарного ростка в зависимости от содержания CD34⁺ в трансплантате донора у пациентов в общей популяции при алло-ТГСК

В общей популяции пациентов при алло-ТГСК восстановление лейкоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ отмечалось на 18 сутки (среднее $\pm$ стандартное отклонение – $20 \pm 10,4$); восстановление нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ – на 17 ($20,5 \pm 13,6$) сутки; восстановление тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$ – на 14 ($21 \pm 17,8$) сутки; восстановление тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$ – на 16 ($23,2 \pm 15$) сутки.

В то же время содержание CD34⁺ клеток в трансплантате имело влияние на 100-дневную ОВ при алло-ТГСК у пациентов в общей популяции (n=1383): $<1,8 \times 10^6$ CD34⁺/кг (n=71) – 74% (среднее – 87,3 дней, HR 3,109; 95% CI 81,29-93,478); 1,8-7 (n=999) – 81% (среднее – 90,1 дней, HR 0,75; 95% CI 88,638-91,577); >7 (n=313) – 76% (среднее – 88,5 дней, HR 1,332; 95% CI 85,954-91,175),

соответственно: $CD34^+/\text{кг}$ 1,8-7 и $CD34^+/\text{кг} >7 \times 10^6$, $p=0,09$. Эти данные свидетельствуют о более глубоком вкладе количественного содержания $CD34^+$ клеток в трансплантате на ОВ пациентов в раннем периоде после алло-ТГСК, несмотря на отсутствие статистически значимого влияния на восстановление гранулоцитарного ростка кроветворения ($p=0,17$) (рисунок 16).

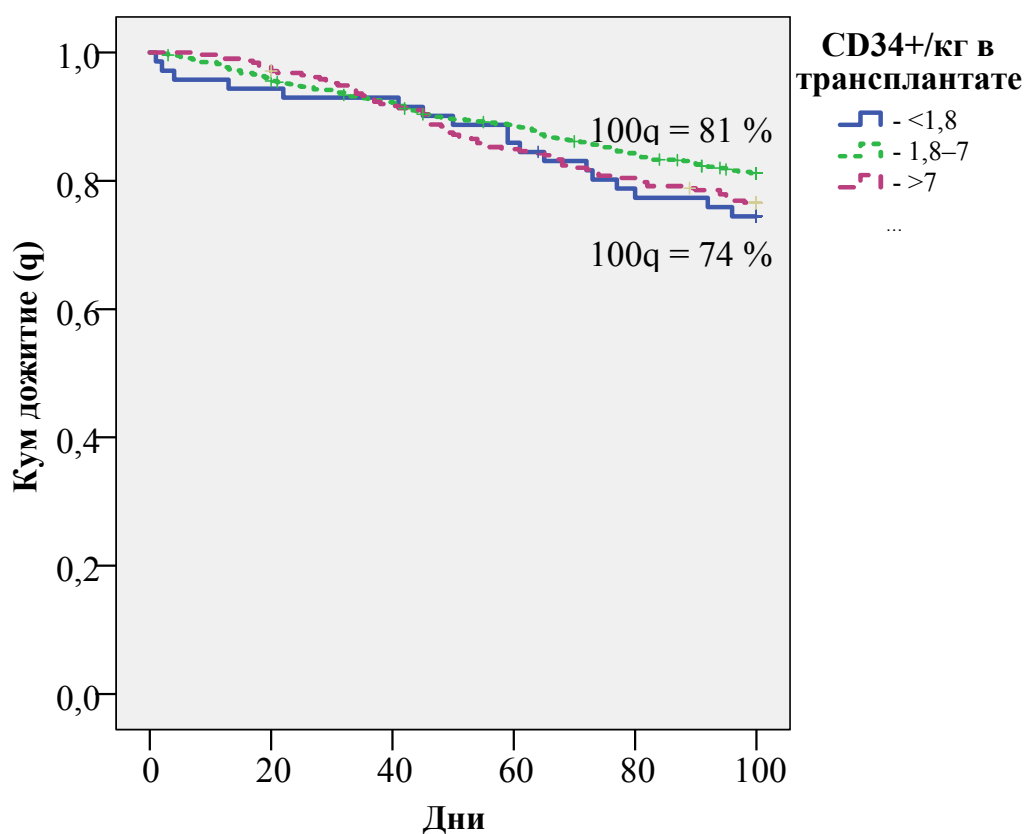


Рисунок 16. 100-дневная ОВ у пациентов общей популяции при алло-ТГСК в зависимости от количества $CD34^+$ клеток в трансплантате

3.6. Влияние вида трансплантации, степени HLA-совместимости, режима кондиционирования, схемы профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на общую выживаемость

Для исключения многофакторности влияния степени генетической совместимости между донором ГСК и пациентами, ОВ была оценена в группе пациентов с острыми лейкозами, находившихся в ремиссии в момент проведения алло-ТГСК ($n=626$). Ввиду того, что основной спектр осложнений развивается в

течение первого года после алло-ТГСК, была оценена однолетняя ОВ, где установлено, что данный фактор оказывал определённое влияние (рисунок 17):

-при ТГСК от родственного донора (n=140) по сравнению с ТГСК от гаплоидентичного донора (n=66), 75% (среднее – 10,5 месяцев, HR 0,271; 95% CI 9,974-11,039) и 59% (среднее – 8,7 месяцев, HR 0,553; 95% CI 7,664-9,831), соответственно, p=0,006

-при ТГСК от неродственного донора (n=420) по сравнению с ТГСК от гаплоидентичного донора, 70% (среднее – 9,8 месяцев, HR 0,181; 95% CI 9,515-10,224) и 59%, соответственно, p=0,06;

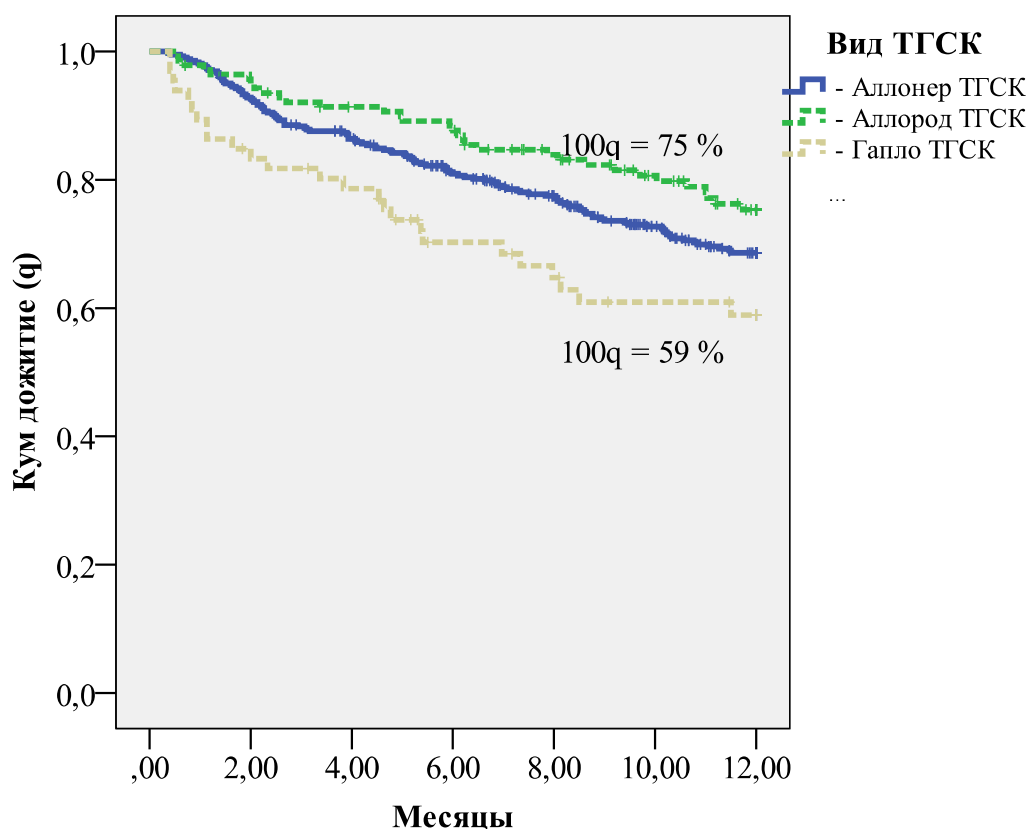


Рисунок 17. Однолетняя ОВ пациентов с лейкозами в ремиссии в зависимости от генетической совместимости донора ГСК и реципиента

Степень генетической совместимости также оказывала влияние на однолетнюю ОВ у пациентов с незлокачественными заболеваниями (n=84), при которых алло-ТГСК от родственного донора (n=30), была более

предпочтительной по сравнению с неродственным донором (n=47): 82% (среднее – 10,5 месяцев, HR 0,632; 95% CI 9,33-11,807) и 52% (среднее – 8,2 месяца, HR 0,695; 95% CI 6,892-9,618), соответственно, p=0,02.

Степень совместимости по антигенам системы HLA между реципиентом и донором ГСК является ключевым фактором определяющим течение посттрансплантационного периода, вероятность приживления трансплантата донора и развития иммунологических осложнений. Согласно нашим данным, 15-летняя ОВ пациентов с алло-ТГСК (n=1303), включённых в исследование, в зависимости от степени HLA-совместимости между донором ГСК и реципиентом: 10 и 10 совместимых пар генов (n=931) и частично совместимых пар генов – 9 из 10 (n=370) и 8 из 10 (n=2), составила 32% (медиана – 21 месяц, HR 2,589; 95% CI 16,392-26,541) и 27,5%, (медиана – 10 месяцев, HR 1,482; 95% CI 7,128-12,939), соответственно (p=0,0001), (рисунок 18).

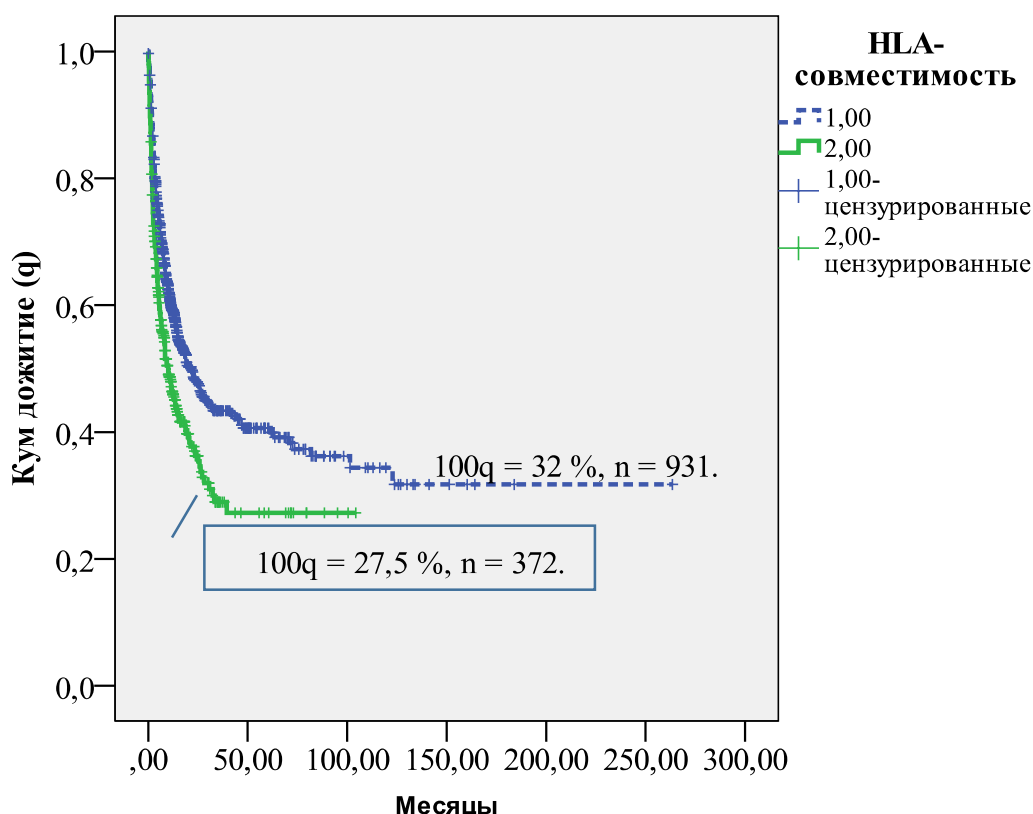


Рисунок 18. 15-летняя ОВ в общей популяции пациентов с алло-ТГСК в зависимости от степени HLA-совместимости с донором ГСК (n=1303)

Примечание: 1 – полная 10/10 HLA-совместимость, 2 – частичная 9/10 HLA-совместимость

Выбор режима кондиционирования – один из принципиальных моментов алло-ТГСК, который определяет течение посттрансплантационного периода за счет создания условий, обеспечивающих адекватную степень иммунологической толерантности, необходимую для приживления ГСК донора. В нашем исследовании, в группе наблюдения на примере пациентов с лейкозами в ремиссии, режим кондиционирования при алло-ТГСК (n=849): МАК (n=363) и РИК (n=486); не оказывал влияния на однолетнюю ОВ – 74% ($\chi^2 - 0,18$) и 69% ($\chi^2 - 0,18$), соответственно, $p=0,67$ (рисунок 19).

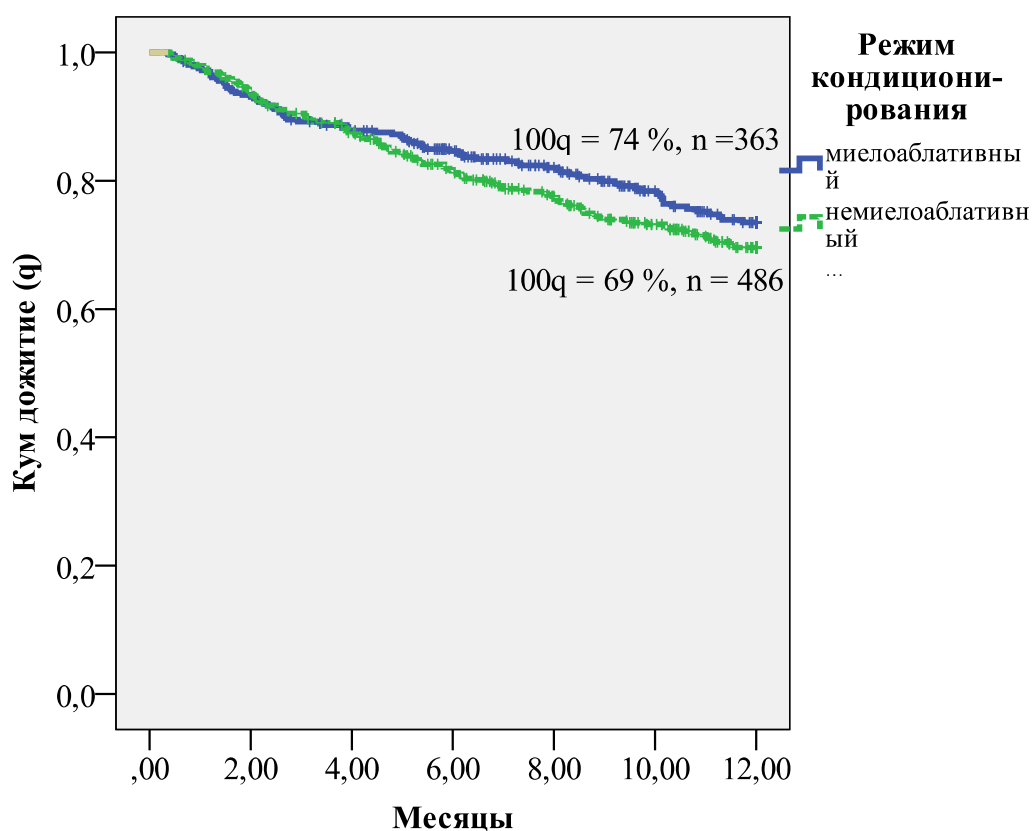


Рисунок 19. Однолетняя ОВ пациентов с лейкозами в ремиссии в зависимости от режима кондиционирования при алло-ТГСК (n=849)

У пациентов с незлокачественными заболеваниями (n=84) в качестве режима кондиционирования преимущественно применяли РИК (n=77), при которых однолетняя ОВ составила – 65%.

Одним из наиболее частых и жизнеугрожающих осложнений при алло-ТГСК является РТПХ, III-IV степень тяжести которой, ассоциирована с высоким риском летальности. Выбор схемы профилактики РТПХ зависит от диагноза, вида ТГСК, степени совместимости по антигенам системы HLA между реципиентом и донором ГСК и ряда других факторов, и во многом определяет риск развития РТПХ. Учитывая разнообразие схем профилактики РТПХ – 15, у пациентов, включённых в исследование, и в результате этого – малое количество наблюдений при анализе каждой отдельно взятой схемы, с целью увеличения достоверности статистического анализа, были выделены несколько групп пациентов, включающих одинаковые базовые иммуносупрессивные препараты (таблица 16).

Таблица 16. Схемы профилактики РТПХ при алло-ТГСК в общей популяции пациентов

Название группы	Количество пациентов
Группа 1 «циклоспорин»:	
циклоспорин А + метотрексат	348
циклоспорин А + микофенолата мофетил	75
Группа 2 «такролимус»:	
такролимус + метотрексат	190
такролимус + микофенолата мофетил	233
Группа 3 «циклофосфамид моно»	94

Продолжение таблицы 16

Группа 4 «комбинированные»:	
Такролимус + микофенолата мофетил + циклофосфамид	228
Такролимус + сиролимус + циклофосфамид	35
Такролимус + сиролимус + циклофосфамид + микофенолата мофетил	12
Такролимус + циклофосфамид	30
Циклоспорин А + циклофосфамид	21
Циклоспорин А + циклофосфамид + микофенолата мофетил	13
Сиролимус + циклофосфамид	1
Группа 5 «сиролимус»:	
сиролимус + микофенолата мофетил	2
сиролимус + такролимус	2
сиролимус + циклоспорин А	1

Режим профилактики РТПХ при алло-ТГСК оказывал влияние на однолетнюю ОВ у пациентов с лейкозами в ремиссии (n=608) (рисунок 20):

-циклофосфамид моно (n=44) и циклоспорин А + метотрексат (n=181) – 80% (χ^2 – 7,637) и 62%, соответственно, p=0,006;

-группа «комбинированные» (n=175) и циклоспорин А + метотрексат – 77% (χ^2 – 7,711) и 62%, соответственно, p=0,005;

-циклофосфамид моно и такролимус + метотрексат (n=207) – 80% (χ^2 – 1,815) и 68%, соответственно, p=0,039.

Важно отметить, что схема циклофосфамид моно, была основной при алло-ТГСК от родственного донора.

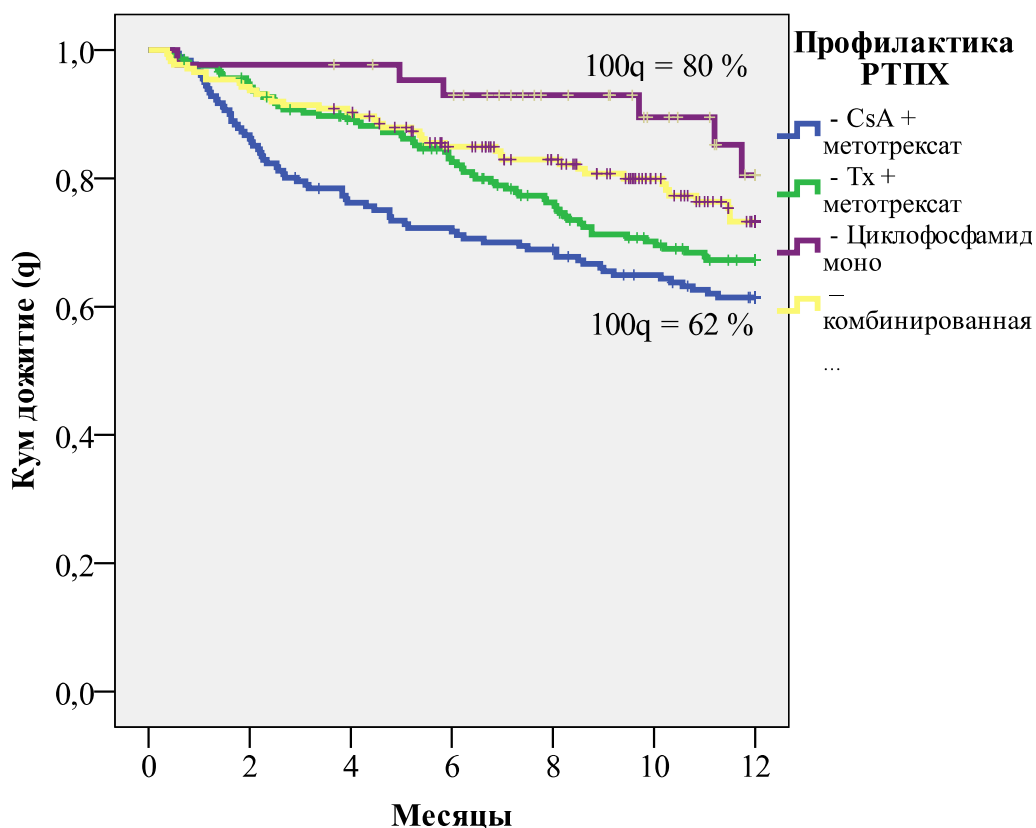


Рисунок 20. Однолетняя ОВ пациентов с лейкозами при алло-ТГСК (n=608) в зависимости от режима профилактики РТПХ

Режим профилактики РТПХ при алло-ТГСК оказывал влияние на однолетнюю ОВ у пациентов с незлокачественными заболеваниями (n=76): циклоспорин А + метотрексат (n=56) и такролимус + метотрексат (n=12) – 73% ($\chi^2 - 5,79$) и 37%, соответственно, $p=0,016$.

3.7. Влияние острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина», посттрансплантационного рецидива на общую выживаемость

Эффективность алло-ТГСК может быть сопряжена с наличием и степенью тяжести одного из наиболее частых осложнений раннего и позднего периодов – острой и хронической РТПХ. Важно отметить, что наличие РТПХ может обладать и благоприятными эффектами, способствуя лучшему контролю над уровнем минимальной остаточной болезни, например, за счет поддержания феномена

«трансплантат против лейкоза/опухоли». Согласно нашим данным острая РТПХ в общей популяции пациентов с алло-ТГСК развивалась в 46,5% случаев (n=615), из них в 34,1% (n=210) – III-IV степени. При этом факт острой РТПХ (n=605) не имел принципиального влияния на однолетнюю ОВ пациентов в общей популяции с алло-ТГСК (n=1274) по сравнению с отсутствием острой РТПХ (n=669): 55% (среднее – 8,7 месяца, HR 0,167; 95% CI 8,447-9,104) и 55% (среднее – 8,3 месяца, HR 0,125; 95% CI 8,310-8,8), соответственно, p=0,3 (рисунок 21).

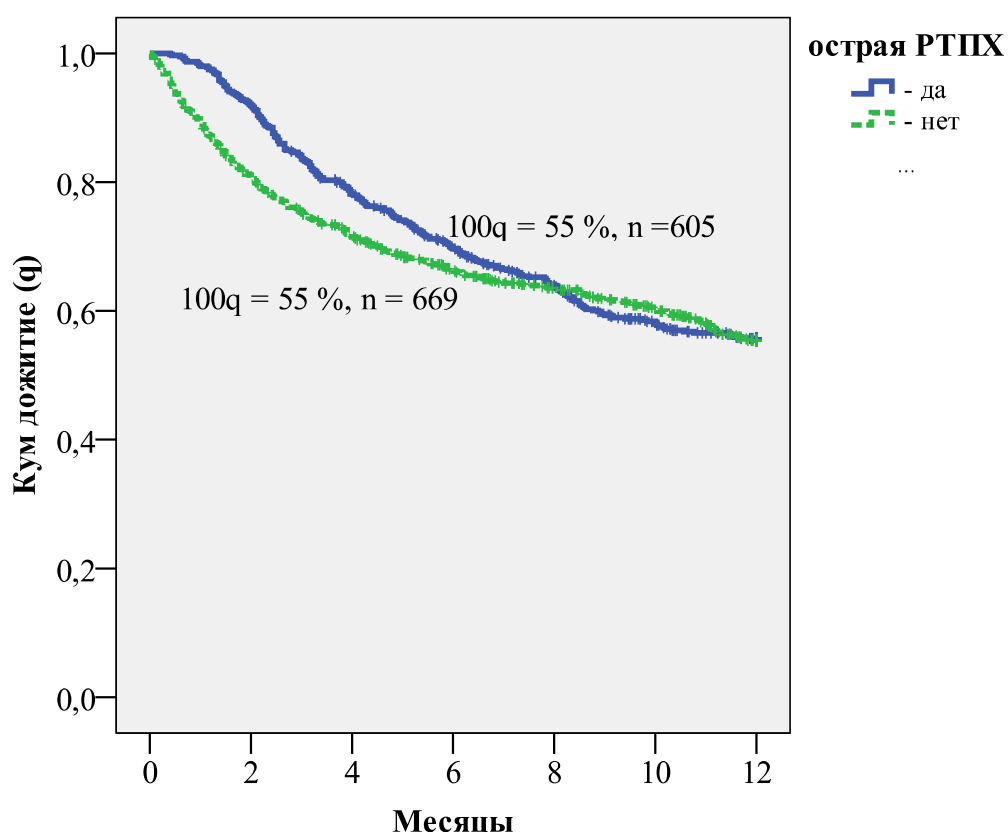


Рисунок 21. Однолетняя ОВ пациентов в общей популяции в зависимости от развития или отсутствия острой РТПХ при алло-ТГСК (n=1274)

Ключевым аспектом в случае острой РТПХ, влияющим на ОВ пациентов при алло-ТГСК, была степень выраженности (рисунок 22). 15-летняя ОВ пациентов с алло-ТГСК (n=1324), включённых в исследование, в зависимости от стадии острой РТПХ составила: отсутствие РТПХ (n=709) – 36% (медиана – 17 месяцев, HR 2,722; 95% CI 11,732-22,401), I стадия (n=227) – 40% (медиана – 31

месяц, HR 5,854; 95% CI 19,725-42,675), II стадия (n=178) – 27% (медиана – 25 месяцев, HR 8,021; 95% CI 10,145-41,589), III стадия (n=105) – 27% (медиана – 8 месяцев, HR 2,997; 95% CI 2,725-14,475), IV стадия (n=105) – 14% (медиана – 3 месяца, HR 0,378; 95% CI 2,692-4,174). Статистически достоверные различия были при сравнении: отсутствие РТПХ и I стадия (p=0,001), II стадия (p=0,04), IV стадия (p=0,0001); I стадия и III/IV стадия (p=0,0001), соответственно; II стадия и III стадия (p=0,02), IV стадия (p=0,0001).

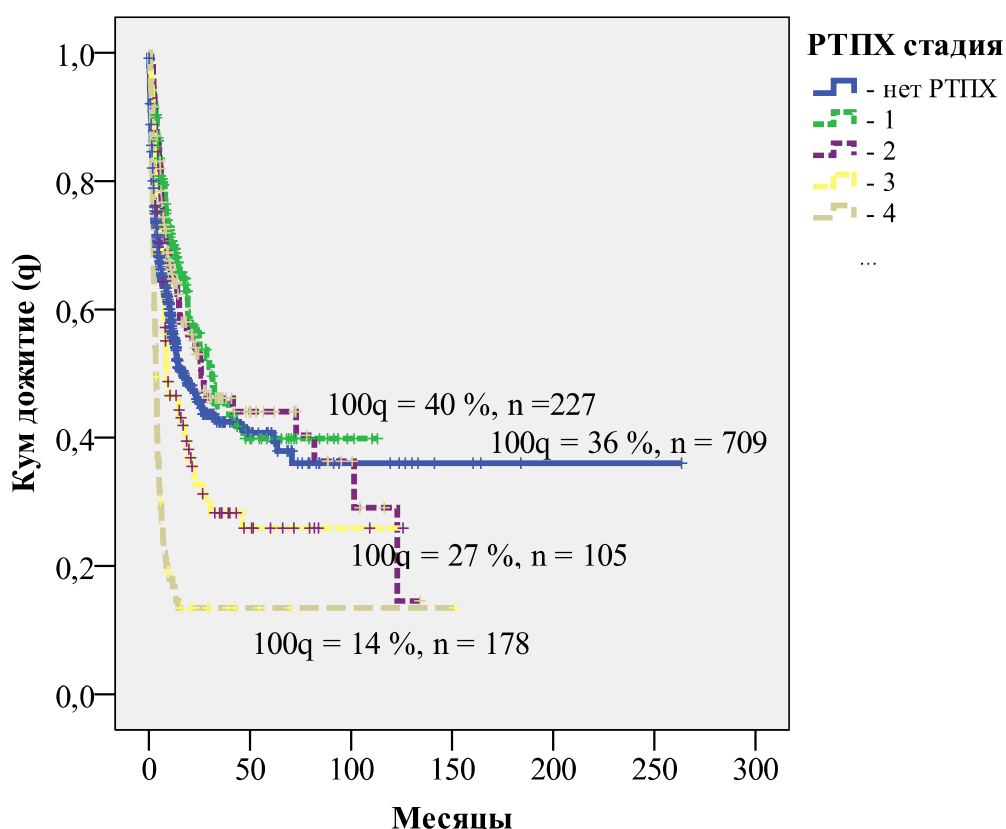


Рисунок 22. 15-летняя ОВ пациентов с алло-ТГСК в зависимости от стадии острой РТПХ (n=1324)

В тоже время контролируемое течение хронической РТПХ оказывало положительное влияние на 15-летнюю ОВ пациентов со злокачественными заболеваниями при алло-ТГСК (n=1324), включённых в исследование: отсутствие РТПХ (n=1040) – 30% (медиана – 11 месяцев, HR 0,996; 95% CI 9,082-12,985), есть

РТПХ (n=284) – 35% (медиана – 81 месяц, HR 23,22; 95% CI 36,355-127,379), p=0,0001 (рисунок 23).

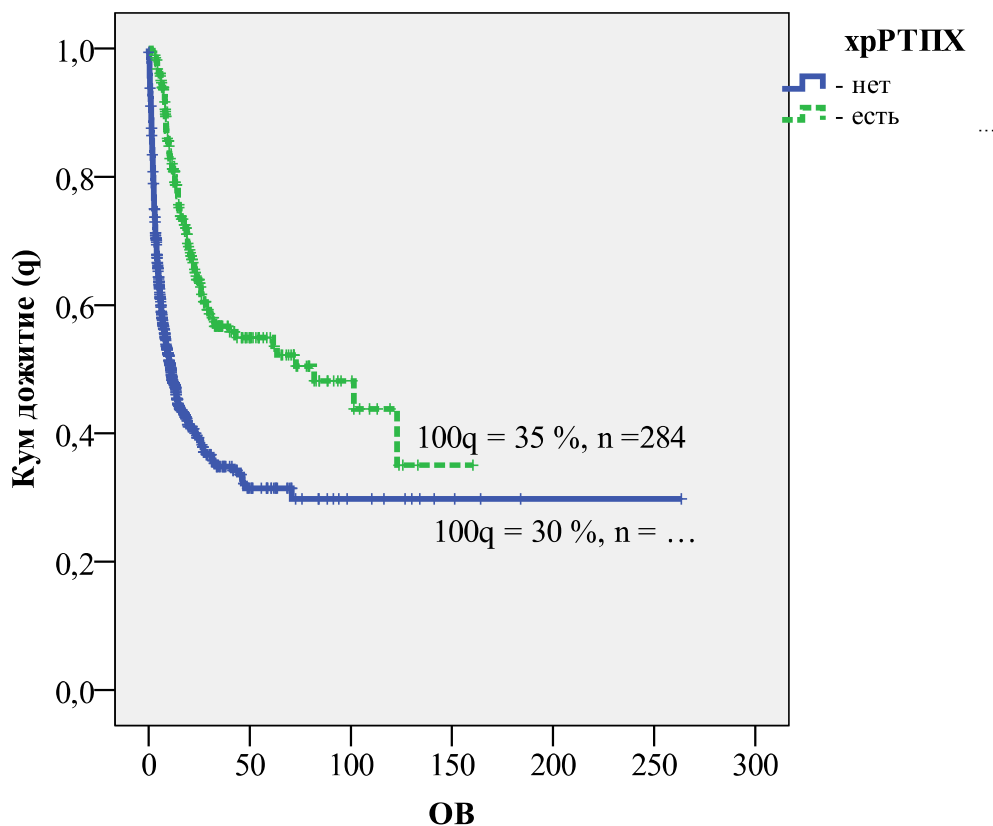


Рисунок 23. 15-летняя ОВ пациентов с алло-ТГСК в зависимости от наличия хронической РТПХ (n=1324)

3.8. Оценка общей структуры летальности и влияния основных осложнений раннего периода (до Д+100) на общую выживаемость пациентов после алло-ТГСК

Несмотря на свою эффективность, метод ТГСК сопряжён с высокой смертностью в результате развития ранних и поздних посттрансплантационных осложнений, рецидива основного заболевания. Причинами летальных исходов (n=694) в общей популяции пациентов были: прогрессия/рецидив (n=288), инфекционные осложнения (сепсис, локальная инфекция) (n=179), РТПХ (n=126), длительная цитопения в результате неприживления/отторжения трансплантата (n=44), синдром полиорганной недостаточности, как проявление токсичности

режима кондиционирования (n=30), геморрагические осложнения (n=22), вторичная опухоль (n=1), острое посттрансфузионное повреждение легких (n=1), несчастный случай (n=1), суицид (n=2).

В раннем посттрансплантационном периоде наибольшее негативное влияние на риск смерти оказывало наличие бактериальных инфекционных осложнений, ОВ до Д+100 составила – 41% (n=179), (медиана – 80 дней, HR 8,801; 95% CI 62,75-97,25), по сравнению с другими причинами смерти – 61% (n=515), (среднее – 81 день, HR 1,236; 95% CI 79,042-83,887), p=0,0001 (рисунок 24).

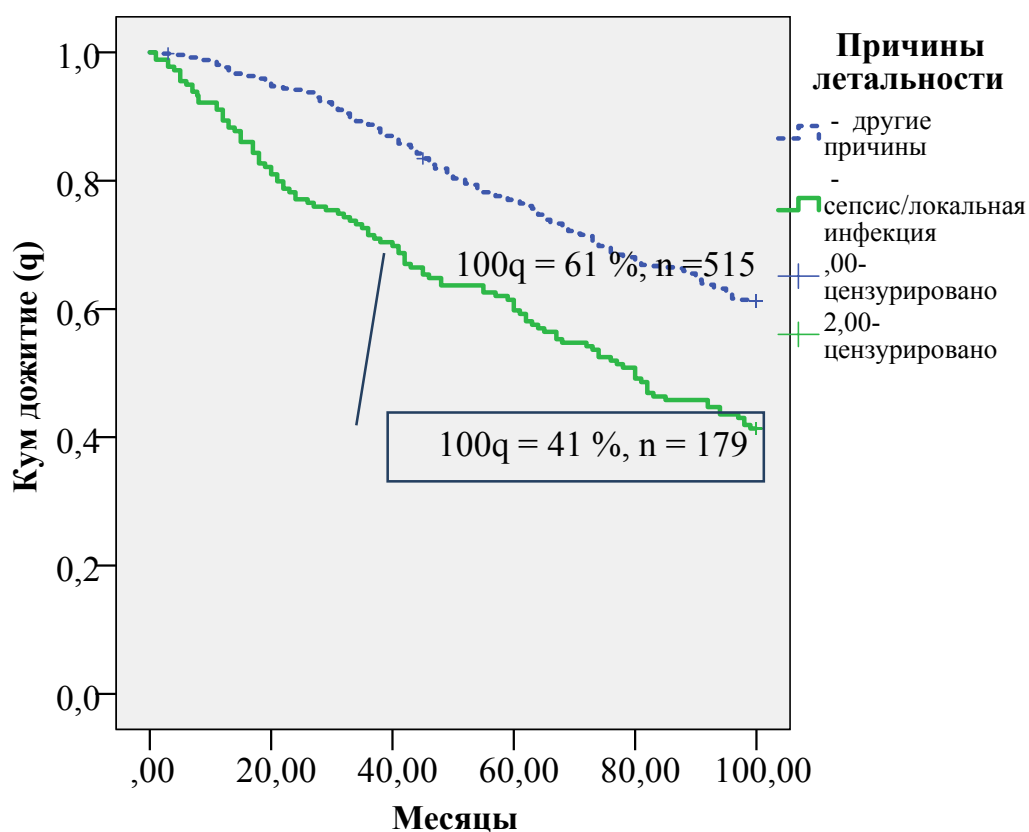


Рисунок 24. ОВ Д+100 при алло-ТГСК в общей популяции пациентов (n=694) в зависимости от инфекционных осложнений по сравнению с другими причинами летальных исходов

Острая РТПХ (n=126), несмотря на высокую частоту встречаемости в ранние сроки после алло-ТГСК (среднее – 84 дня, HR 2,036; 95% CI 80,072-

88,052), не имела статистически достоверных различий по сравнению с другими причинами смерти (среднее – 76 дней, HR 1,359; CI 73,411-78,738) – 58% и 56%, соответственно, $p=0,36$ (рисунок 25).

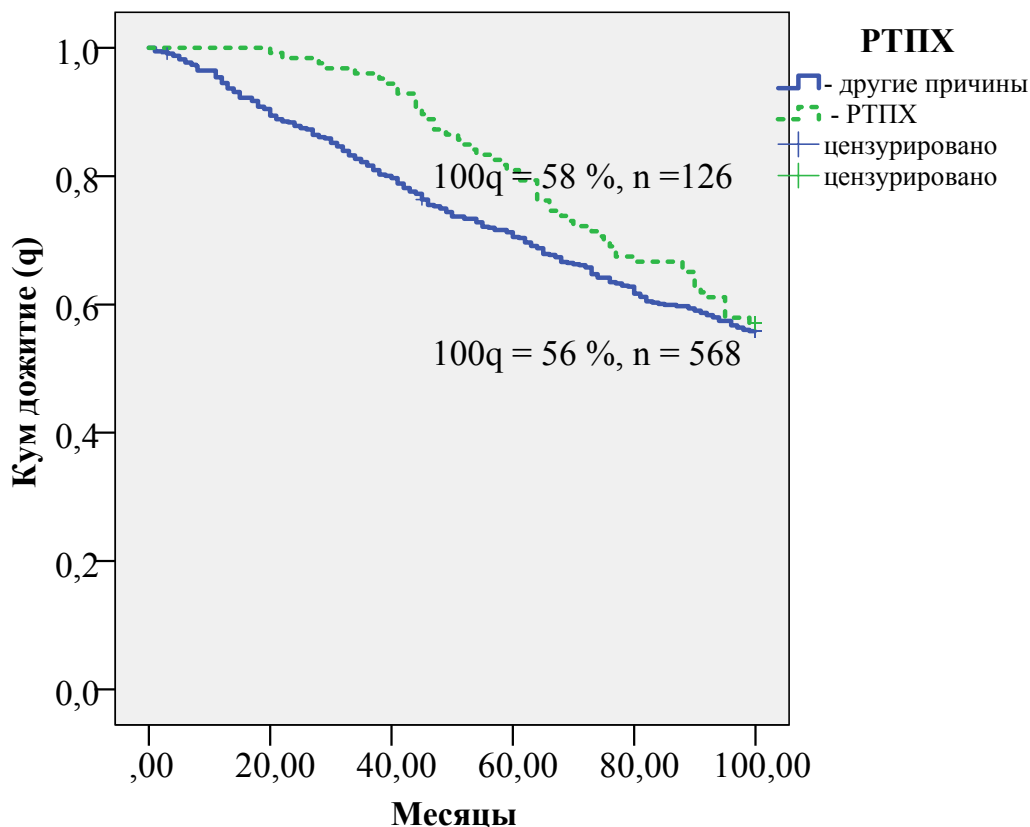


Рисунок 25. ОВ Д+100 при алло-ТГСК в общей популяции пациентов (n=694) в зависимости от острой РТПХ по сравнению с другими причинами летальных исходов

Прогрессия/рецидив основного заболевания на момент ТГСК не обладала высокой летальностью в раннем периоде Д+100 после ТГСК (среднее – 88 дня, HR 1,398; 95% CI 85,418-90,900) по сравнению с другими причинами смерти (медиана – 82 дня, HR 5,135; 95% CI 71,935-92,065) – 75% и 44%, соответственно, $p=0,0001$, и имела выраженное негативное влияние в отдаленной перспективе – трёхлетней и 15-летней ОВ (рисунок 6 и 5, соответственно).

ГЛАВА 4

ВЛИЯНИЕ АВО-НЕСОВМЕСТИМОСТИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

4.1. Частота встречаемости АВО-несовместимости, влияние на общую выживаемость, риск развития острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина»

Оценка влияния АВО-несовместимости осуществлялась у 1131 пациента с гематологическими, онкологическими и наследственными заболеваниями, которым было выполнено 1425 алло-ТГСК: от неродственного донора – 814 (57%); родственного – 344 (24,1%); гаплоидентичного – 267 (18,7%). Возраст пациентов составил от 4 месяцев до 76 лет, медиана – 25 лет. Пациенты были преимущественно с лейкозами: ОМЛ – 37% (n=602), ОЛЛ – 30% (n=501), ХМЛ – 6% (n=94%). Пациенты с ЛХ (n=70) и НХЛ (n=42) составили – 7%, МДС (n=77) – 2%, АА (n=57) – 1,5%, врожденными заболеваниями (n=54) – 1,5%.

При проведении алло-ТГСК от родственного, неродственного и гаплоидентичного донора (n=1428), в 54,6% случаев (n=780) определялась АВО-несовместимость. Распределение типов АВО-несовместимости было следующим: большая – 37,8% (n=295); малая – 45,4% (n=354); комбинированная – 16,8% (n=131).

В зависимости от вида ТГСК варианты несовпадения по антигенам эритроцитов системы АВО имели различную частоту встречаемости (таблица 17). Частота несовпадений по группе крови при ТГСК от родственного донора ГСК была в 39% (n=134) случаев, от неродственного – в 63,1% (n=516), от гаплоидентичного – 48,9% (n=130).

Таблица 17. Частота встречаемости различных типов АВО-несовместимости в зависимости от донора гемопоэтических стволовых клеток

Донор ГСК	Тип АВО-несовместимости		
	Большая	Малая	Комбинированная
Аллогенный родственный	45,5% (n=61)	38,8% (n=52)	15,7% (n=21)
Аллогенный неродственный	34,3% (n=177)	47,1% (n=243)	18,6% (n=96)
Гаплоидентичный	43,8% (n=57)	45,4% (n=59)	10,8% (n=14)

Анализ эффективности алло-ТГСК и течения посттрансплантационного периода проводился в зависимости от варианта АВО-несовместимости. В 4 группах сравнения различия в равной доле отмечались в степени HLA-совместимости, количестве CD34⁺ и источнике трансплантата, что указывает на однородность групп сравнения (таблица 18).

Таблица 18. Характеристика пациентов с ТГСК от аллогенного неродственного, родственного и гаплоидентичного донора в зависимости от варианта АВО-несовместимости

Характеристика	Число ТГСК					p
	Всего	ABO-несовместимость				
		Нет	Большая	Малая	Комбини- рованная	
	n=1158	n=510	n=237	n=294	n=117	
Возраст (медиана), лет	24 0-68	24 1-67	26 0-62	26 0-68	25 2-64	0,4
Пол, м/ж	642/516	294/216	126/111	164/130	58/59	0,37
Пол донора, м/ж	722/398	318/177	144/83	187/83	73/39	0,97

Продолжение таблицы 18

Статус заболевания до ТГСК:						
ремиссия	836	362	168	222	84	0,5
рецидив	306	143	64	68	31	
Режим кондиционирования:						
МАК	329	149	62	85	33	0,63
РИК	815	352	172	207	84	
HLA-совместимость:						
полная	977	448	196	232	101	0,003
частичная 9/10	169	55	39	59	16	
Источник трансплантата:						0,002
КМ	497	253	93	108	43	
ГСКК	650	251	144	183	72	
КМ + ГСКК	11	6	0	3	2	
CD34 ⁺ х10 ⁶ /кг, медиана	5,4	5,24	5,25	5,84	5,66	0,02

С целью увеличения однородности групп сравнения, анализ влияния типа АВО-несовместимости на течение посттрансплантационного периода и эффективность ТГСК осуществлялся в трёх группах пациентов, разделённых в зависимости от диагноза: лейкозы, злокачественные заболевания, незлокачественные заболевания.

Вариант несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВО между донором ГСК и реципиентами с лейкозами в ремиссии (n=600) оказывал влияние на 100-дневную ОВ после алло-ТГСК: совместимы (n=262) – 91% (среднее – 95

дней, HR 0,998; 95% CI 93,32-97,23), большая АВО-несовместимость (n=117) – 85% (среднее – 92 дня, HR 1,809; 95% CI 89,088-96,179), малая (n=163) – 85% (среднее – 92 дня, HR 1,527; 95% CI 89,324-95,309), комбинированная (n=58) – 93% (среднее – 95 дней, HR 1,703; 95% CI 93,207-99,883), соответственно. Статистически достоверные различия были при сравнении АВО-совместимых алло-ТГСК и с малой АВО-несовместимости, $p=0,05$ (рисунок 26).

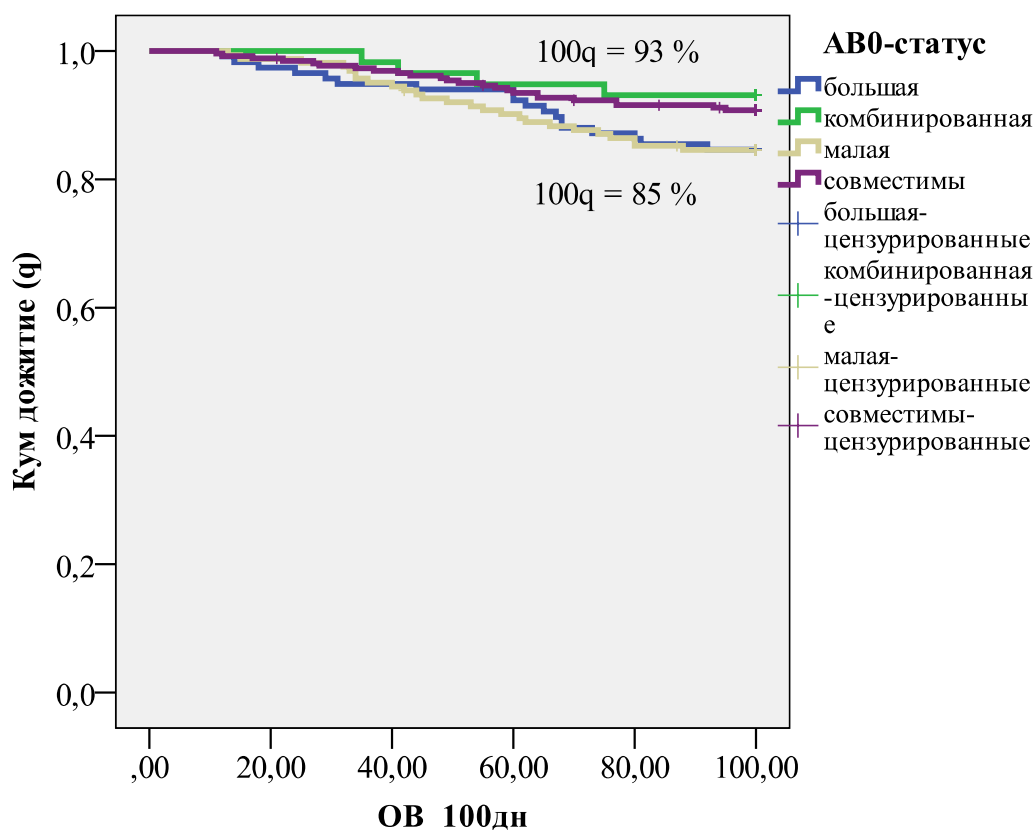


Рисунок 26. 100-дневная ОВ в зависимости от типа АВО-несовместимости у пациентов с лейкозами в ремиссии при алло-ТГСК

В более отдалённые сроки после алло-ТГСК, вариант несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВО между донорами ГСК и пациентами с лейкозами в ремиссии (n=600) не оказывал влияние на однолетнюю и трёхлетнюю ОВ (рисунок 27). Наибольшее различие в ОВ было при сравнении АВО-совместимых ТГСК (n=262) – 53% (среднее – 23 месяца, HR – 0,952; 95% CI 21,882-25,615) и при большой АВО-несовместимости (n=117) – 45% (медиана – 31

месяц, HR – 1,425; 95% CI 21,266-26,851), но было статистически недостоверным, $p=0,9$.

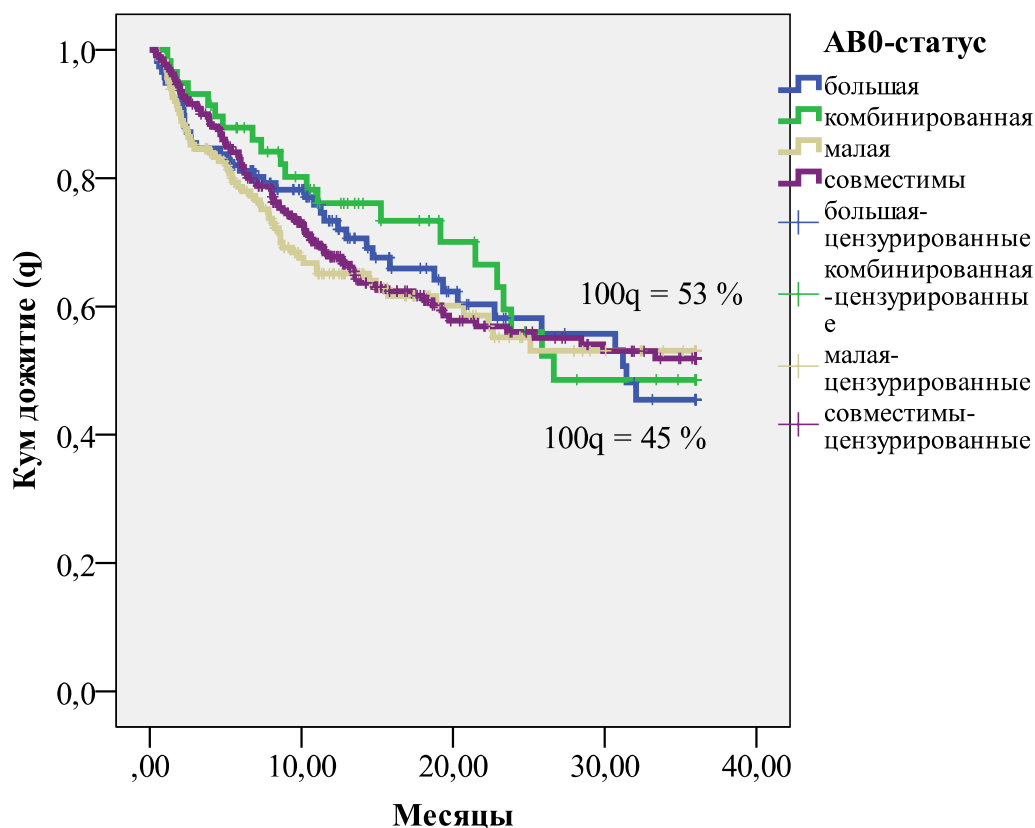


Рисунок 27. Трёхлетняя ОВ в зависимости от типа АВО-несовместимости у пациентов с лейкозами в ремиссии при алло-ТГСК

В дальнейшем проводился анализ совместного влияния АВО-статуса в сочетании с различными вариантами режима кондиционирования, профилактики РТПХ, учитывая разную степень миелоабляции, механизмы иммуносупрессии и возможное потенцирование рисков развития иммунных осложнений. Вариант несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВО между донорами ГСК и пациентами с лейкозами в ремиссии ($n=215$) в комбинации с МАК оказывал влияние на 100-дневную ОВ после алло-ТГСК: совместимы ($n=103$) – 91% (среднее – 95 дней, HR 1,598; 95% CI 91,885-98,148), большая АВО-несовместимость ($n=37$) – 76% (среднее – 88 дней, HR 3,765; 95% CI 80,95-95,709), малая ($n=56$) – 82% (среднее – 91 день, HR 2,762; 95% CI 86,039-96,868),

комбинированная (n=19) – 89% (среднее – 93 дня, HR 4,364; 95% CI 84,831-101,937). Статистически достоверные различия были при сравнении АВО-совместимых алло-ТГСК и с большой АВО-несовместимостью, $p=0,025$ (рисунок 28).

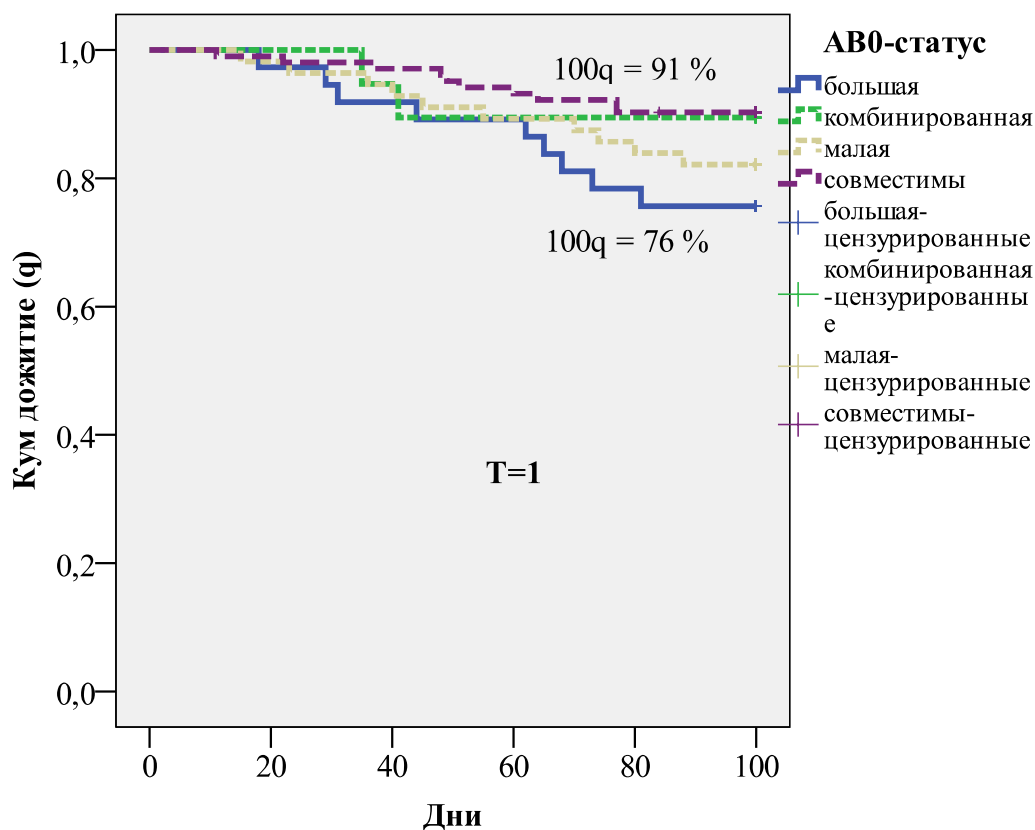


Рисунок 28. 100-дневная ОВ в зависимости от типа АВО-(не)совместимости при МАК у пациентов с лейкозами в ремиссии

Однако анализ однолетней и трёхлетней ОВ в зависимости от комбинации МАК и АВО-статуса между донорами ГСК и пациентами с лейкозами в ремиссии (n=215) показал отсутствие негативного влияния после алло-ТГСК, $p=0,3$ и $p=0,8$, соответственно.

Вариант несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВО между донорами ГСК и пациентами с лейкозами в ремиссии (n=393) в комбинации с РИК не оказывал влияние на 100-дневную ОВ после алло-ТГСК, $p=0,06$.

С течением времени АВО-статус между донорами ГСК и пациентами с лейкозами в ремиссии (n=393) в комбинации с РИК приобретал влияние на однолетнюю ОВ после алло-ТГСК (рисунок 29). Статистически достоверные различия были при сравнении большой АВО-несовместимости – 78% (среднее – 10,3 месяца, HR 0,380; 95% CI 9,651-11,140) и АВО-совместимых алло-ТГСК – 62% (среднее – 9,7 месяца, HR 0,284; 95% CI 9,168-10,279), $p < 0,045$; АВО-совместимых алло-ТГСК и комбинированной АВО-несовместимости – 85% (среднее – 10,7 месяца, HR 0,475; 95% CI 9,828-11,689), $p < 0,025$. Различия утрачивались при оценке трёхлетней ОВ в зависимости от АВО-статуса и РИК, $p = 0,8$.

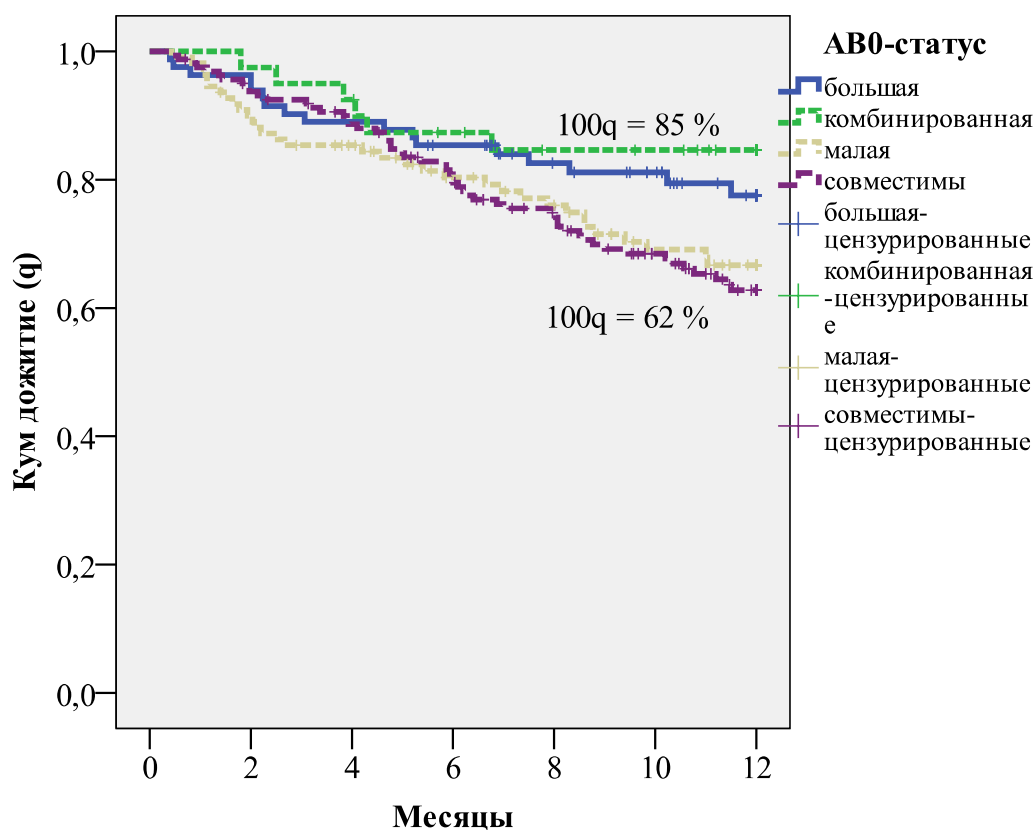


Рисунок 29. Однолетняя ОВ в зависимости от типа АВО-(не)совместимости при РИК у пациентов с лейкозами в ремиссии

Вариант несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВО между донорами ГСК и пациентами с незлокачественными заболеваниями (n=74) в

комбинации с РИК оказывал влияние на 100-дневную ОВ после алло-ТГСК: совместимы (n=36) – 89%, большая АВО-несовместимость (n=14) – 72%, малая (n=20) – 73%, комбинированная (n=4) – 24% (рисунок 30). Статистически достоверные различия были при сравнении АВО-совместимых алло-ТГСК и при комбинированной АВО-несовместимости, $p=0,0001$; малой и комбинированной АВО-несовместимости, $p=0,014$, однако стоит принять во внимание малое количество наблюдений.

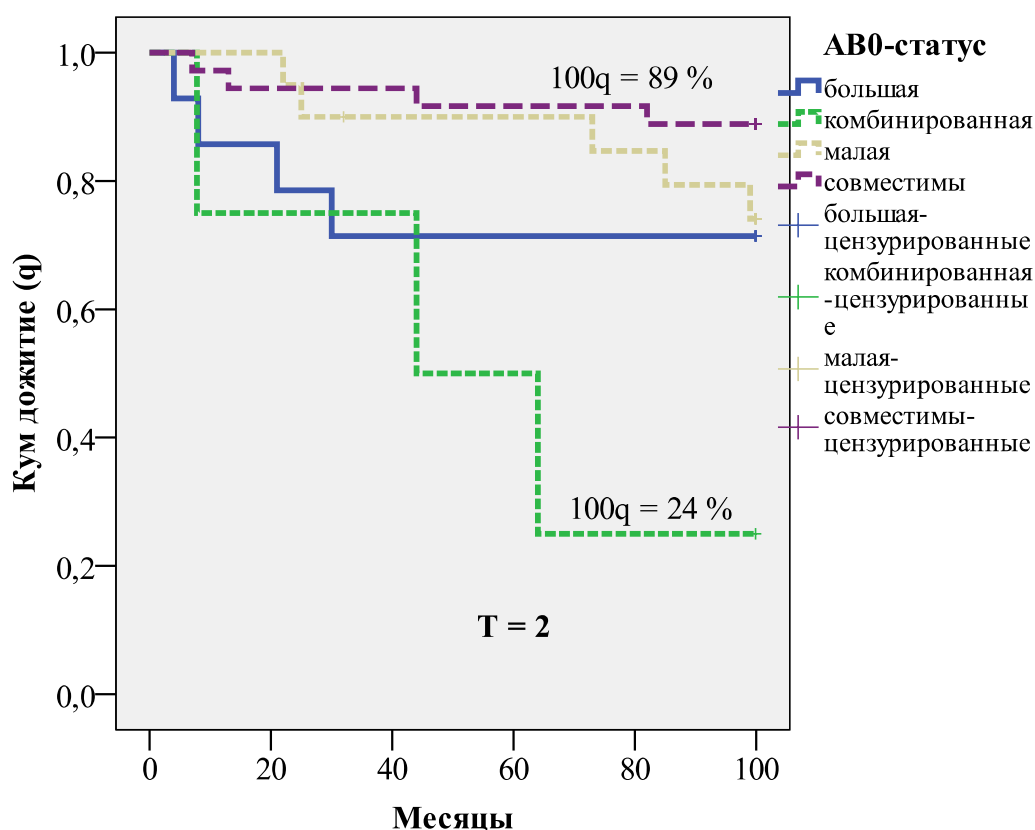


Рисунок 30. Влияние варианта АВО-несовместимости на 100-дневную ОВ при РИК у пациентов с незлокачественными заболеваниями

Учитывая значительное количество вариантов изолированного влияния АВО-статуса и в комбинации с другими факторами на ОВ, для наилучшей наглядности они представлены в виде схемы (рисунок 31 и 32)

Негативное влияние на ОВ		Отсутствие влияния на ОВ	
Д-7 – Д+100	Малая АВО – Л, ЗЛО	АВО-совместимые – Л, ЗЛО	
	Комбинированная АВО + МАК – ЗЛО	АВО-совместимые + МАК – Л, ЗЛО	
	Большая АВО + МАК – Л, ЗЛО	АВО всех вариантов + РИК – Л, ЗЛО	
Д+100 – Д+365	АВО-совместимые, комбинированная АВО + РИК – Л		АВО всех вариантов – Л, ЗЛО
			АВО всех вариантов + МАК – Л, ЗЛО
			Большая АВО + РИК – Л, ЗЛО
Д+365 – Д+1095			АВО всех вариантов, Л, ЗЛО
			АВО всех вариантов + МАК/РИК – Л, ЗЛО
Примечание: Л – лейкозы, ЗЛО – злокачественные заболевания			

Рисунок 31. Влияние АВО-статуса на ОВ при алло-ТГСК у пациентов с лейкозами и злокачественными заболеваниями. Результаты одно- и двухфакторного анализа ($p < 0,05$)

Негативное влияние на ОВ		Отсутствие влияния на ОВ	
Д-7 – Д+100			АВО всех вариантов
	Комбинированная АВО + РИК	Все, кроме комбинированной АВО + РИК	
Д+100 – Д+365	Комбинированная АВО + РИК	Все, кроме комбинированной АВО + РИК	
	Д+365 – Д+1095	Комбинированная АВО + РИК	Все, кроме комбинированной АВО + РИК
Примечание: влияние комбинации АВО-статуса + МАК статистически недостоверно из-за малого количества наблюдений			

Рисунок 32. Влияние АВО-статуса на ОВ при аллогенной ТГСК у пациентов с незлокачественными заболеваниями. Результаты одно- и двухфакторного анализа ($p < 0,05$)

Спорным остаётся вопрос о степени влияния АВО-несовместимости на риск развития РТПХ за счёт дополнительного потенцирования реактивности иммунной системы реципиента ГСК в результате смены группы крови и резус-фактора и на фоне возможных гемолитических осложнений. В ряде крупных публикаций отмечена более высокая частота острой РТПХ III-IV степени при большой и малой АВО-несовместимости (Kimura F et al, 2008). С другой стороны, группа ученых из Сиэтла, представляющих результаты Национальной программы доноров костного мозга США, существенной разницы в развитии острой РТПХ в зависимости от варианта АВО-несовместимости не выявили (Goldman J et al, 2003).

По нашим данным, тип АВО-несовместимости: большая ($n=123$), малая ($n=167$), комбинированная ($n=61$); не увеличивал вероятность развития острой РТПХ у пациентов с лейкозами ($n=626$) в ремиссии по сравнению с АВО-совместимыми ТГСК ($n=275$), $p=0,85$. Острая РТПХ развивалась: при АВО-совместимых ТГСК в 52% случаев ($n=143$), при большой АВО-несовместимости в 48,8% случаев ($n=60$), при малой – в 50,9% случаев ($n=85$), при комбинированной – в 55,7% ($n=34$), соответственно.

При анализе влияния варианта АВО-несовместимости на вероятность развития острой РТПХ в группе пациентов со злокачественными ($n=750$) и незлокачественными заболеваниями ($n=76$), различий также не выявлено, $p=0,86$ и $p=0,9$, соответственно.

Исходя из современных представлений о патогенезе РТПХ, её комбинация с АВО-несовместимостью может оказывать дополнительное негативное влияние на эффективность алло-ТГСК за счёт усугубления степени тяжести иммунного конфликта. Как следствие возникает необходимость в наращивании

интенсивности иммуносупрессивной терапии, которая ассоциирована с риском инфекционных осложнений.

Согласно полученным данным, в общей популяции больных с алло-ТГСК (n=1412), включенных в исследование, наличие несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВО между донорами ГСК и пациентами и факт отсутствия или наличия острой РТПХ, только в случае комбинации с большой АВО-несовместимостью (n=290) и острой РТПХ приводил к снижению 10-летней ОВ: отсутствие острой РТПХ – 40% (n=163), (χ^2 – 4,092), есть острая РТПХ – 30% (n=126), (χ^2 – 0,172), p=0,043 (рисунок 33).

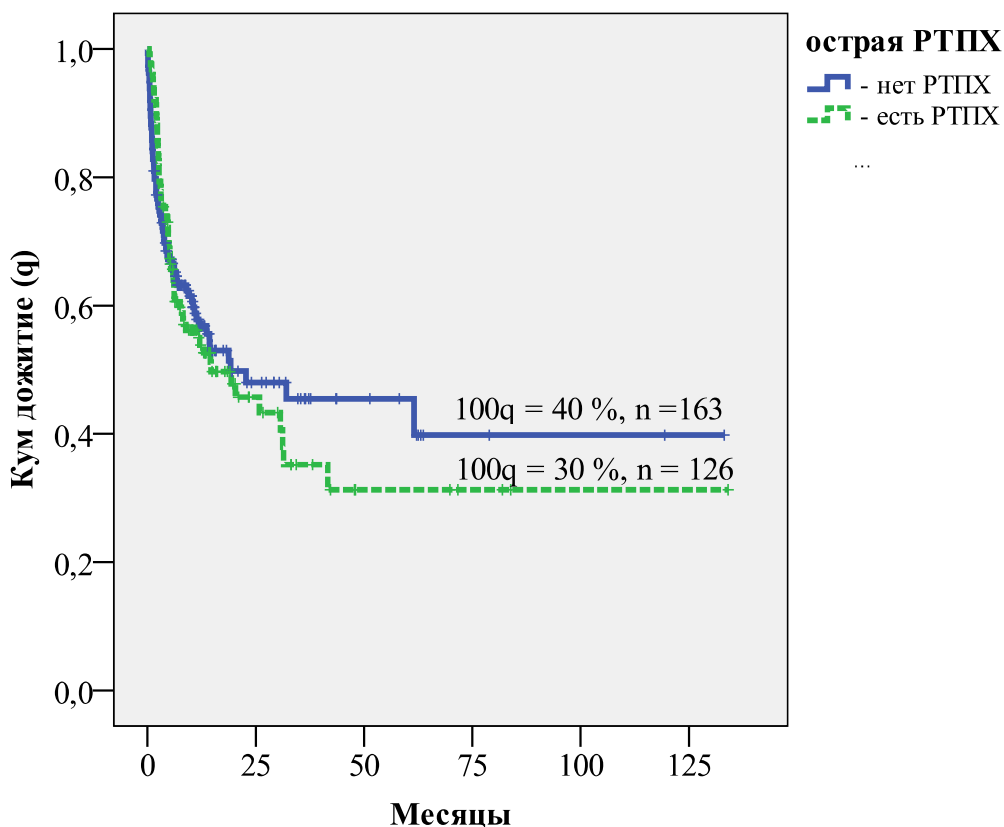


Рисунок 33. 10-летняя ОВ в общей популяции пациентов с алло-ТГСК в зависимости от сочетания большой АВО-несовместимости и острой РТПХ

При анализе более однородных групп испытуемых, АВО-статус между донорами ГСК и пациентами с лейкозами в ремиссии (n=607) в комбинации с острой РТПХ (n=317), также не оказывал влияние на 100-дневную ОВ после

алло-ТГСК: совместимы (n=140) – 92%, большая АВО-несовместимость (n=59) – 83%, малая (n=85) – 84%, комбинированная (n=33) – 88% (рисунок 34).

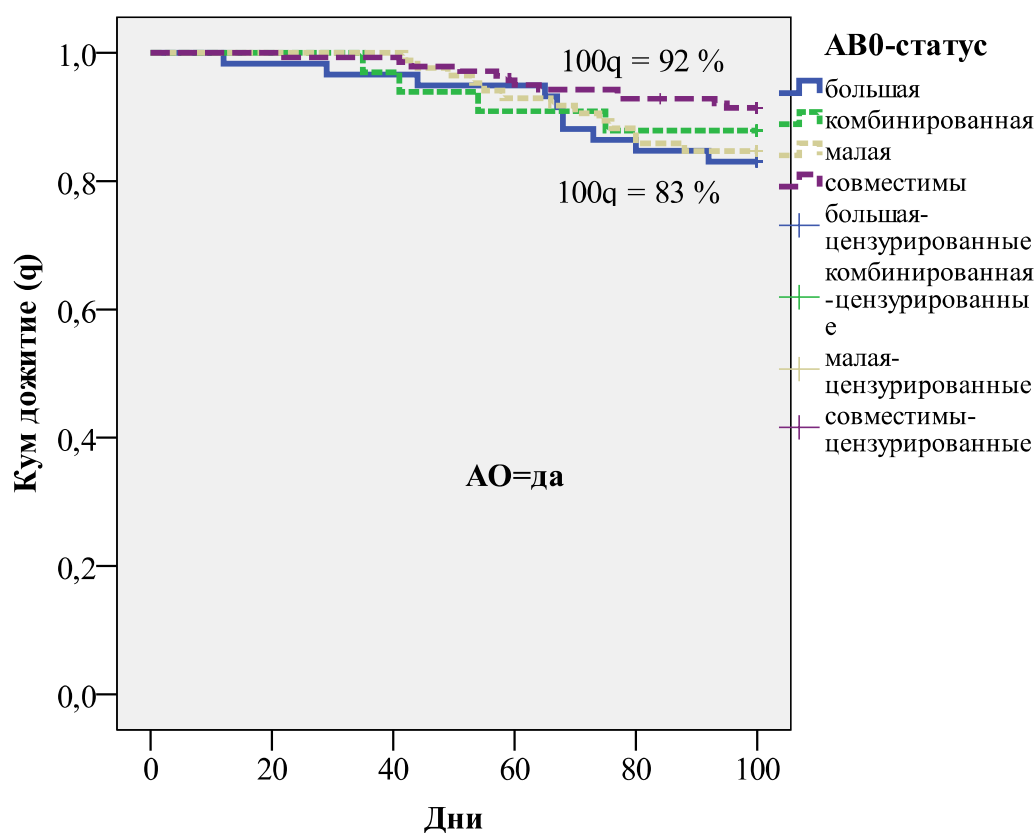


Рисунок 34. 100-дневная ОВ у пациентов с лейкозами в ремиссии при алло-ТГСК в зависимости от варианта АВО-несовместимости и острой РТПХ

Не было выявлено различий и при анализе ОВ в более отдалённой перспективе: вариант несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВО в комбинации с острой РТПХ не оказывал влияние на однолетнюю ОВ: совместимы (n=140) – 63% (среднее – 9,8 месяцев; HR 0,293; 95% CI 9,264-10,412), большая АВО-несовместимость (n=59) – 70% (среднее – 9,6 месяцев; HR 0,513; 95% CI 8,675-10,685), малая (n=85) – 61% (среднее – 9,3 месяцев; HR 0,416; 95% CI 8,508-10,137), комбинированная (n=33) – 64% (среднее – 9,6 месяцев; HR 0,656; 95% CI 8,365-10,938).

Вариант несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВО между донором ГСК и пациентами с незлокачественными заболеваниями (n=80) при острой РТПХ (n=29) не оказывал влияние на 100-дневную ОВ после алло-ТГСК: совместимы (n=12) – 91% (среднее – 95 дней; HR 4,46; 95% CI – 86,5-103,983), большая АВО-несовместимость (n=7) – 83% (среднее – 88 дней; HR 10,435; 95% CI – 68,175-109,082), малая (n=8) – 61% (среднее – 94 дня; HR 3,351; 95% CI – 87,995-101,130), комбинированная (n=2) – 50% (среднее – 81 день; HR 12,693; 95% CI – 57,073-106,827). Статистически достоверные различия были при анализе однолетней и трёхлетней ОВ, однако малое количество наблюдений не позволяет рассматривать полученные данные для дальнейшего анализа и полноценных выводов.

В зависимости от степени миелоабляции при РИК и МАК существует различная степень персистирования клеток иммунной системы реципиента, что может повышать вероятность развития иммунологического конфликта в сочетании с АВО-несовместимостью. В связи с чем дополнительно проводилась оценка совместного влияния вида режима кондиционирования и АВО-статуса на течение посттрансплантационного периода.

В результате анализа 15-летней ОВ в зависимости от факта РТПХ, АВО-статуса и вида режима кондиционирования, только в случае комбинации острой РТПХ и МАК, выявлены статистически достоверные различия в общей популяции пациентов (n=209): совместимы (n=94) – 30% (медиана – 29,9 месяцев; HR 25,789; 95% CI 0-80,447), большая АВО-несовместимость (n=37) – 42% (медиана – 14,7 месяцев; HR 20,505; 95% CI 0-54,89), малая (n=56) – 38% (медиана – 8,5 месяцев; HR 1,786; 95% CI 4,999-12,001), комбинированная (n=22) – 38% (медиана – 26,2 месяцев; HR 19,567; 95% CI 0-64,619) (рисунок 35). Статистически достоверные различия были при АВО-совместимых алло-ТГСК в сравнении с малой АВО-несовместимостью, p=0,025.

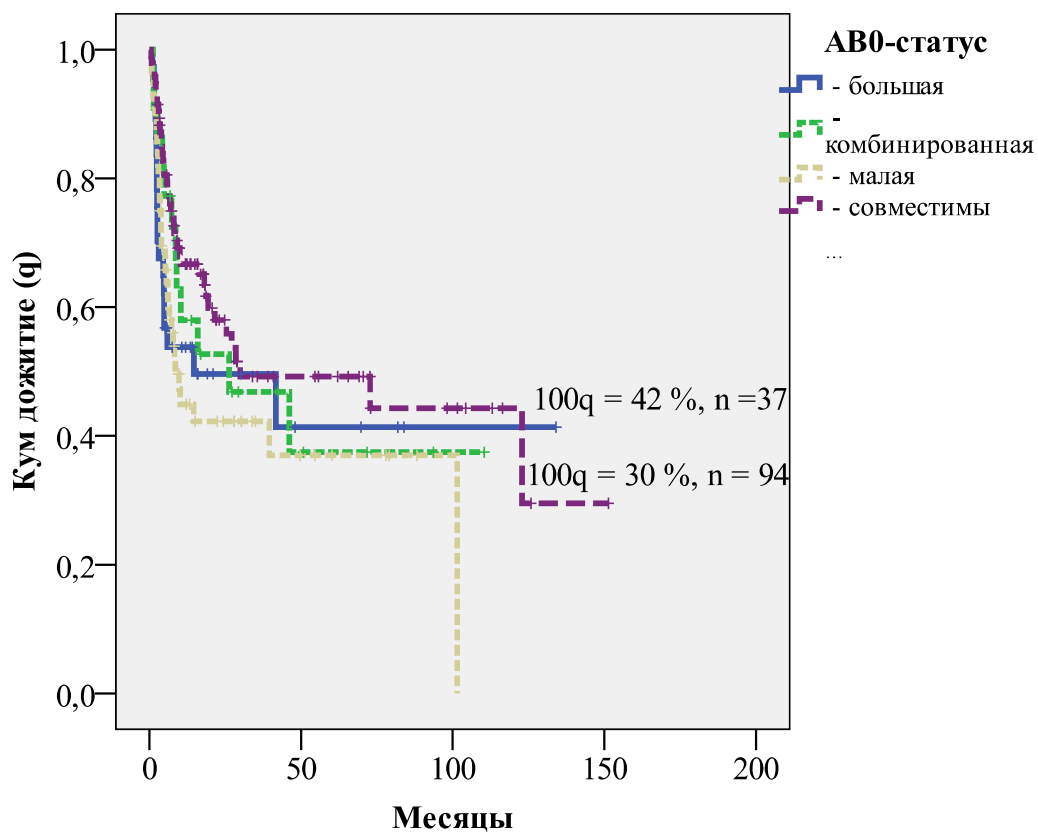


Рисунок 35. 15-летняя ОВ при алло-ТГСК в общей популяции пациентов в зависимости от комбинации ABO-статуса, МАК и РТПХ (n=209)

Комбинации МАК в случае отсутствия острой РТПХ, РИК с/без острой РТПХ, не оказывали влияние на 15-летнюю ОВ в общей популяции пациентов в зависимости от варианта ABO-несовместимости (рисунок 36).

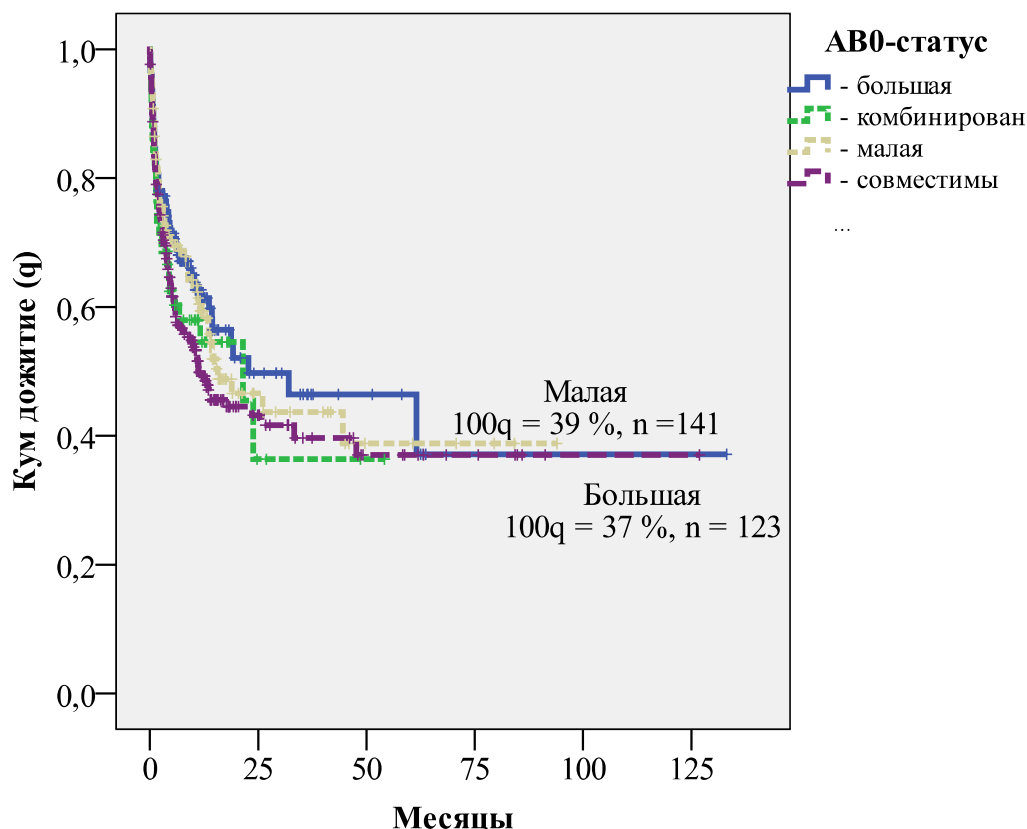


Рисунок 36. 15-летняя ОВ при алло-ТГСК в общей популяции пациентов в зависимости от комбинации АВО-статуса, РИК, при отсутствии РТПХ (n=574)

Вариант АВО-несовместимости: большая (n=123), малая (n=167), комбинированная (n=61); не увеличивал вероятность развития хронической РТПХ у пациентов с лейкозами (n=626) в ремиссии по сравнению с АВО-совместимыми ТГСК (n=275), $p=0,21$. Хроническая РТПХ развивалась: при АВО-совместимых ТГСК в 26,5% случаев (n=73), при большой АВО-несовместимости в 24,4% случаев (n=30), при малой – в 24% случаев (n=40), при комбинированной – в 37,7% (n=23), соответственно.

Анализ влияния АВО-статуса также не выявил негативного влияния на увеличение частоты хронической РТПХ, на примере больных со злокачественными и незлокачественными заболеваниями, $p=0,17$ и $p=0,68$ соответственно.

В общей популяции больных с алло-ТГСК (n=1412), включенных в исследование, наличие несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВО

между донорами ГСК и пациентами и факт наличия хронической РТПХ приводил к увеличению 10-летней ОВ при всех вариантах АВО-статуса по сравнению со случаями наблюдения без хронической РТПХ: совместимы (n=644) – 53% (медиана – 122 месяца; HR 63,573; 95% CI 0-247,47) и 30% (медиана – 8 месяцев; HR 1,135; 95% CI 6,143-10,591), p=0,0001; большая АВО-несовместимость (n=290) – 47% (медиана – 61 месяц) и 35% (медиана – 13 месяцев; HR 4,555; 95% CI 4,706-22,561), p=0,002; малая (n=352) – 42% (медиана – 81 месяц; HR 36,867; 95% CI 9,37-154,263) и 36% (медиана – 8 месяцев; HR 1,138; 95% CI 5,88-11,32), p=0,0001; комбинированная (n=126) – 46% (медиана – 26 месяцев; HR 7,428; 95% CI 11,707-40,826) и 31% (медиана – 13 месяцев; HR 5,16; 95% CI 3,72-23,946), p=0,03 (рисунок 37).

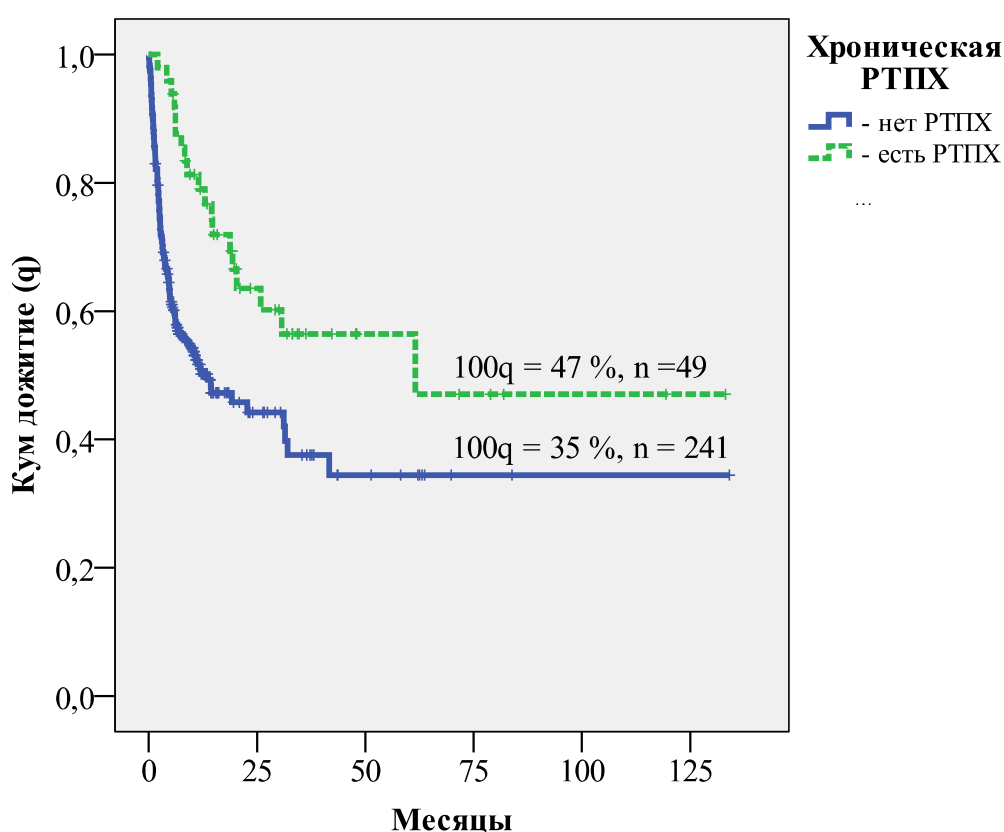


Рисунок 37. 10-летняя ОВ при алло-ТГСК в общей популяции пациентов (n=290) в зависимости от наличия (n=49) или отсутствия хронической РТПХ (n=241) в комбинации с большой АВО-несовместимостью

На примере более однородных групп пациентов не было выявлено различий в ОВ в зависимости от АВО-статуса и факта хронической РТПХ. Вариант несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВО между донорами ГСК и пациентами с лейкозами в ремиссии (n=607) при хронической РТПХ (n=163) не оказывал влияние на трёхлетнюю ОВ при алло-ТГСК, $p=0,9$: совместимы (n=72) – 62% (среднее – 28 месяцев; HR 1,367; 95% CI 25,699-31,059), большая АВО-несовместимость (n=29) – 50% (среднее – 26 месяцев; HR 2,188; 95% CI 22,537-31,115), малая (n=40) – 66% (среднее – 29 месяцев; HR 1,792; 95% CI 25,565-32,59), комбинированная (n=22) – 58% (среднее – 27 месяцев; HR 2,512; 95% CI 22,611-32,457) (рисунок 38).

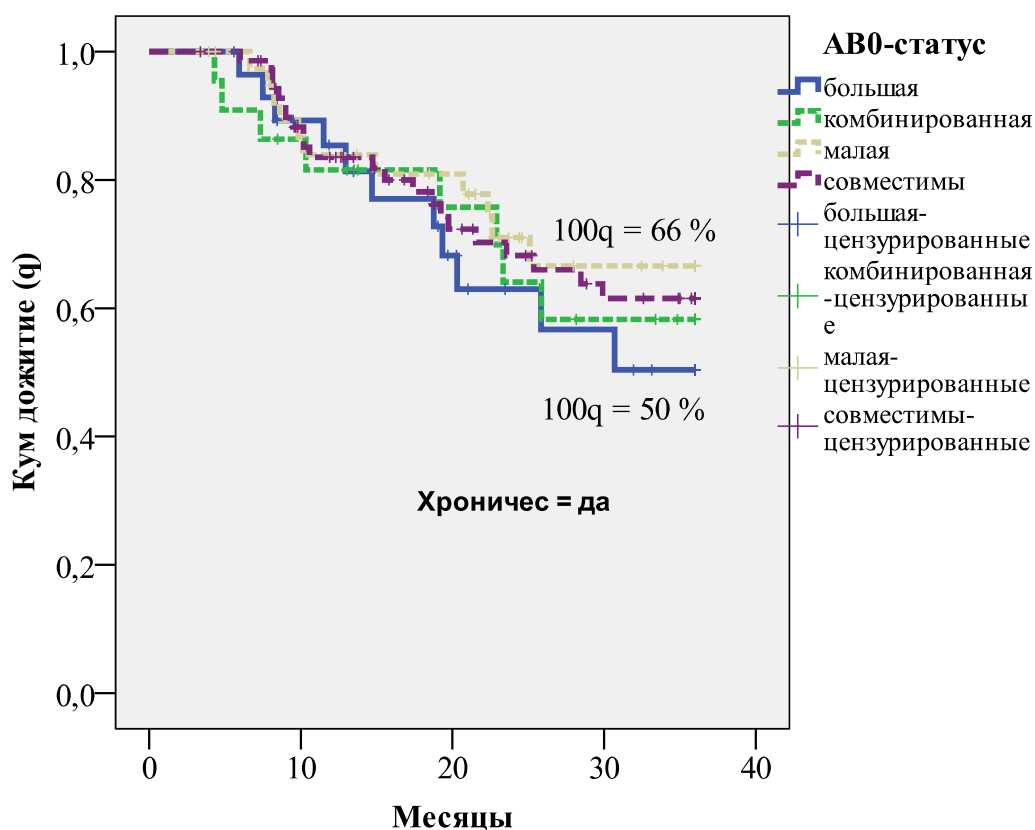


Рисунок 38. Трёхлетняя ОВ при алло-ТГСК у пациентов с лейкозами в ремиссии в зависимости от наличия хронической РТПХ (n=163) и АВО-статуса

Результаты анализа однолетней и трёхлетней ОВ у пациентов с незлокачественными заболеваниями (n=80) при хронической РТПХ (n=14) не принимались во внимание из-за малого количества наблюдений.

4.2. Сроки приживления трансплантата и смена группы крови в зависимости от типа АВО-несовместимости

Ключевым аспектом ТГСК, от которого во многом зависит исход лечения, является факт и сроки приживления трансплантата. В случае первичного неприживления трансплантата, как правило, требуется срочное проведение повторной ТГСК из-за неизбежного развития летальных инфекционных осложнений, особенно при использовании МАК, которые практически полностью исключают возможность восстановления собственного гемопоэза. Увеличенный период цитопении или гипофункция трансплантата, также играют важную роль из-за риска инфекционных и геморрагических осложнений.

Согласно нашим данным, наиболее значимыми факторами, определяющими сроки приживления трансплантата, были степень HLA-совместимости (logworth – функция логарифмической полезности – 15,1), источник трансплантата (logworth 7,05), вид ТГСК (logworth 6,4), режим кондиционирования (logworth 4,05) (приложение 1). Увеличивали сроки приживления трансплантата неполная 9 из 10 HLA-совместимость, МАК, КМ в качестве источника трансплантата. В свою очередь АВО-статус и система резус в паре «реципиент-донор» имели значительно меньшее воздействие на сроки приживления нейтрофилов и мегакариоцитарного ростка: АВО-несовместимость – logworth 0,87, группа крови донора – logworth 0,34, фенотип пациента – logworth 0,33, резус-фактор донора – logworth 0,27, фенотип донора – logworth 0,001.

По результатам проведенной работы, в общей когорте пациентов восстановление лейкоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ фиксировалось на $20 \pm 10,4$ сутки (медиана – 18 суток) после ТГСК; нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ на $20,7 \pm 9,6$ сутки, медиана – 19

суток; тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$ на $20,2 \pm 13,6$ сутки, медиана – 16 суток; тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$ на $24 \pm 17,1$ сутки, медиана – 19 суток (рисунок 39).

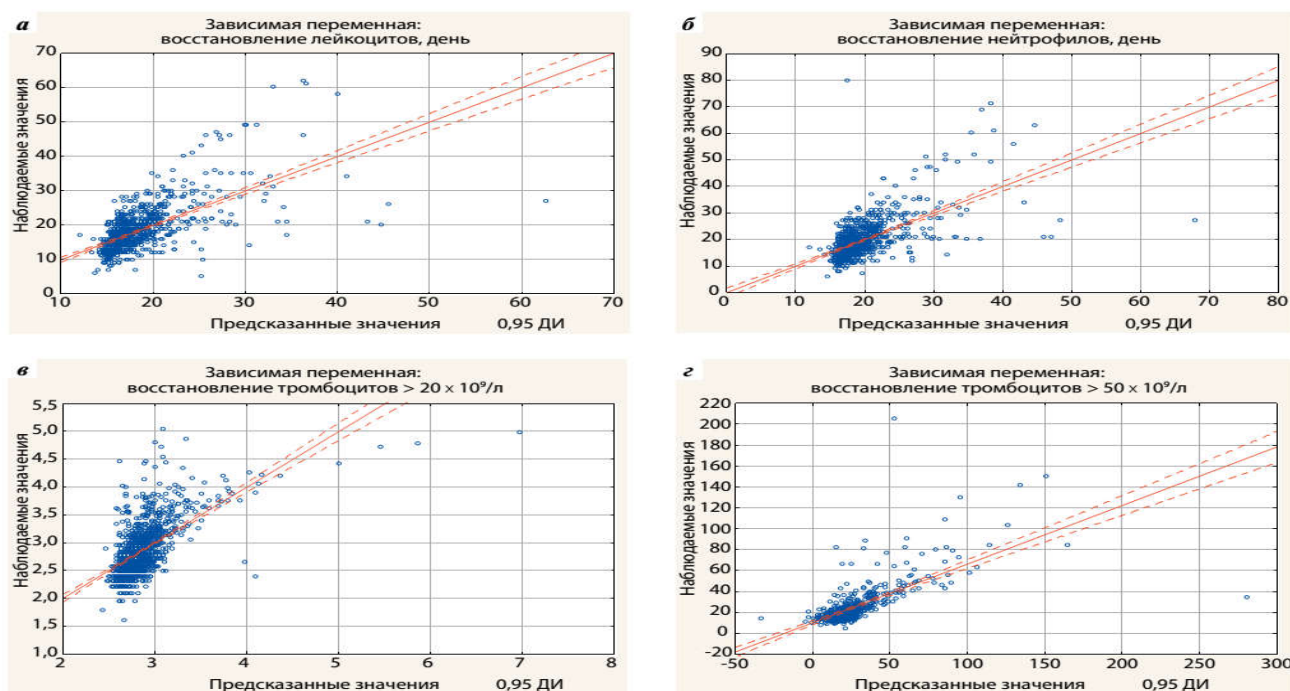


Рисунок 39. Сроки приживления трансплантата при алло-ТГСК: *а* – восстановление лейкоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$; *б* – восстановление нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$; *в* – восстановление тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$; *з* – восстановление тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$. ДИ – доверительный интервал

Среднее время восстановления лейкопоза донора при алло-ТГСК у пациентов с лейкозами в ремиссии ($n=619$) составило 18,7 суток (рисунок 40).

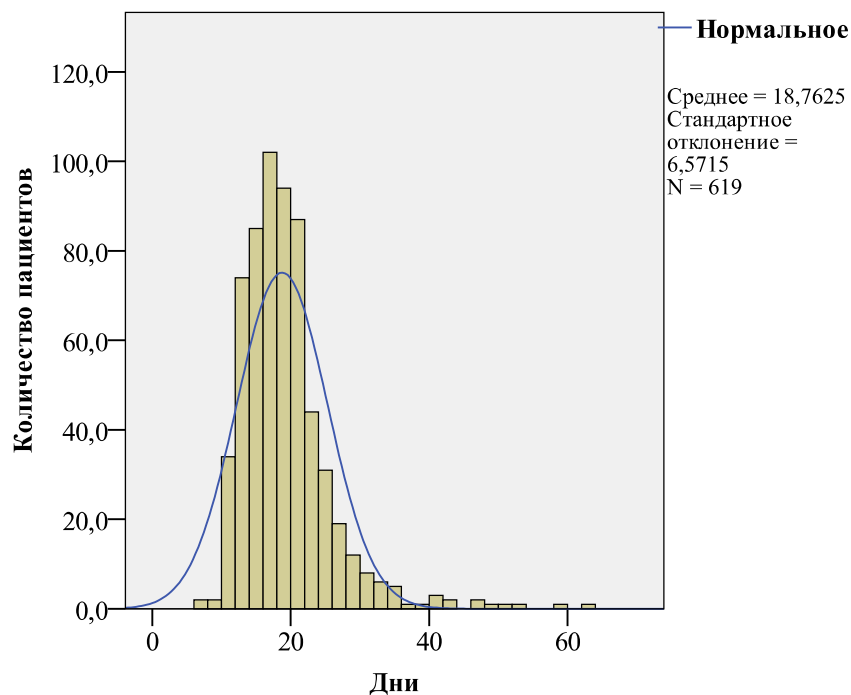
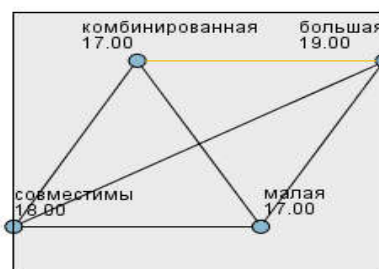


Рисунок 40. Восстановление лейкоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ после алло-ТГСК у пациентов с лейкозами в ремиссии (n=619)

Однако вариант АВО-несовместимости оказывал влияние на сроки восстановления уровня лейкоцитов донора $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ (n=572) у пациентов с лейкозами в ремиссии: выявлены отличия в виде снижения уровня этого показателя при большой АВО-несовместимости – медиана 19 суток, по сравнению с комбинированной – медиана 17 суток, $p=0,014$ (рисунок 41).

Парные сравнения для S_n_AB0несо



В ячейках приводится значение выборочной медианы S_n_AB0несо.

Выборка1-Выборка2	Статистика критерия	Значимость	Скорректир. знч.
комбинированная-малая	.262	.609	1.000
комбинированная-совместимы	5.769	.016	.098
комбинированная-большая	9.266	.002	.014
малая-совместимы	1.971	.160	.962
малая-большая	5.333	.021	.126
совместимы-большая	1.596	.206	1.000

В каждой строке проверяется нулевая гипотеза о том, что Выборка 1 и Выборка 2 имеют одинаковые распределения. Выводится асимптотическая значимость (двусторонний критерий). Уровень значимости равен .05.

Рисунок 41. Восстановление лейкоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$ после алло-ТГСК у пациентов с лейкозами в ремиссии в зависимости от АВО-статуса

Схожие результаты получены при анализе влияния типа АВО-несовместимости на сроки восстановления лейкоцитов у пациентов со злокачественными заболеваниями в ремиссии ($n=655$): отличия были между комбинированной и большой АВО-несовместимостью, медиана 17 и 19 суток, соответственно, $p=0,005$; комбинированной и АВО-совместимыми ТГСК – медиана 17 и 18 суток, соответственно, $p=0,018$.

АВО-статус также имел значение при оценке сроков восстановления мегакариоцитарного ростка донорского кроветворения при алло-ТГСК. В контрольной точке – уровень тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$ ($n=702$), не было выявлено различий у пациентов с лейкозами и злокачественными заболеваниями в зависимости от типа АВО-несовместимости, $p=0,6$. Однако тип АВО-несовместимости оказывал влияние на сроки восстановления тромбоцитов в

контрольной точке $>50 \times 10^9/\text{л}$ ($n=528$) у пациентов со злокачественными заболеваниями в ремиссии: найдены отличия между комбинированной и большой АВО-несовместимостью, $p=0,002$ (рисунок 42).

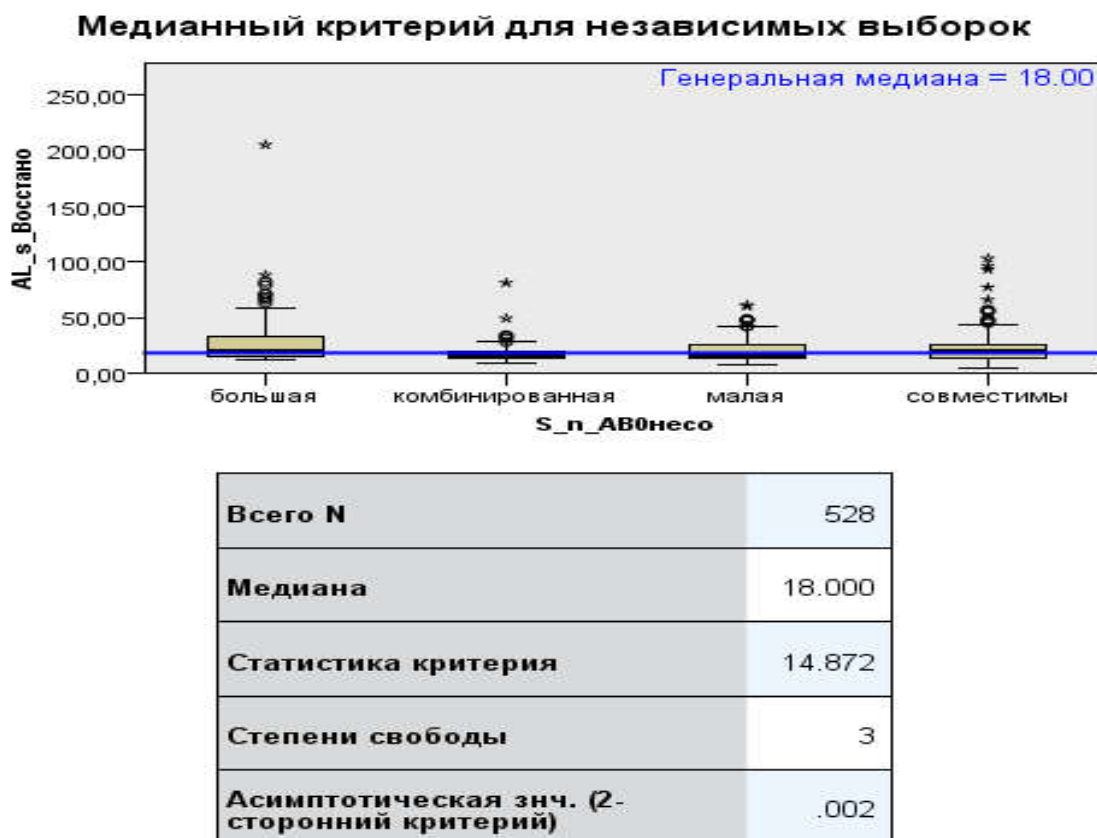


Рисунок 42. Восстановление тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$ после алло-ТГСК у пациентов со злокачественными заболеваниями в ремиссии в зависимости от АВО-статуса

Определённое значение на течение посттрансплантационного периода и эффективность ТГСК оказывает скорость приживления эритроидного ростка донорского кроветворения. Отсроченное восстановление может приводить к повышению потребности в гемотрансфузиях, и как следствие, увеличивать риск осложнений связанных с множественными трансфузиями компонентов крови,

таких как гемотрансмиссивные инфекции, перегрузка железом, аллосенсибилизация.

По мнению ряда авторов, наибольшее негативное влияние на увеличение сроков приживления эритроидного ростка могут оказывать следующие факторы: вид ТГСК – аллогенная по сравнению с аутологичной; степень родства донора – неродственный по сравнению с родственным; поражение гемопоэтической костномозговой ткани патологическим процессом и/или изменение структуры в результате предшествующей химиолучевой терапии в виде жировой дистрофии или миелофиброза; наличие АВО-несовместимости, преимущественно большой; МАК (Yahng S et al, 2014).

По нашим данным, на примере 240 реципиентов с алло-ТГСК выявлены различия в сроках восстановления эритроидного ростка в зависимости от АВО-статуса (таблица 19).

Таблица 19. Клиническая характеристика реципиентов алло-ТГСК для оценки приживления эритроидного ростка

Характеристика группы	Значение
Число пациентов	240
Возраст, лет, медиана	1-66 (19)
Диагноз:	
ОМЛ	61 (25,4%)
ОЛЛ	101 (42%)
Апластическая анемия	14 (5,8%)
ХМЛ	25 (10,4%)
МДС	9 (3,7%)
НХЛ	11 (4,7%)
Лимфома Ходжкина	6 (2,5%)

Продолжение таблицы 19

ХЛЛ	2 (0,8%)
Врождённые заболевания (анемия Фанкони, болезнь Краббе, синдром Вискотт-Олдрича, остеопетроз, X-сцепленная адренолейкодистрофия)	11 (4,7%)
Вид алло-ТГСК:	
родственная	69 (28,75%)
неродственная	171 (71,25%)
Источник трансплантата:	
КМ	92 (38,3%)
ГСКК	148 (61,7%)
Тип АВО-несовместимости:	
АВО-совместимые	94 (39,2%)
АВО-несовместимые	146 (60,8%)
большая	51 (34,9%)
малая	69 (47,2%)
комбинированная	26 (17,9%)

Наиболее распространёнными комбинациями групп крови реципиента и донора ГСК из 16 возможных были следующие: А(II)/А(II) – 20%, О(I)/О(I) – 13,8%, О(I)/А(II) – 12% и А(II)/О(I) – 11,3%, соответственно (таблица 20).

Таблица 20. Комбинации групп крови в паре «реципиент-донор» при алло-ТГСК

№	Группа крови донора	Группа крови реципиента	Количество случаев
1	О(I)	О(I)	33 (13,8%)
2	А(II)	О(I)	27 (11,3%)

Продолжение таблицы 20

3	B(III)	O(I)	8 (3,3%)
4	AB(IV)	O(I)	6 (2,5%)
5	O(I)	A(II)	29 (12%)
6	A(II)	A(II)	48 (20%)
7	B(III)	A(II)	11 (4,6%)
8	AB(IV)	A(II)	6 (2,5%)
9	O(I)	B(III)	18 (7,5%)
10	A(II)	B(III)	15 (6,3%)
11	B(III)	B(III)	10 (4%)
12	AB(IV)	B(III)	4 (1,6%)
13	O(I)	AB(IV)	7 (2,9%)
14	A(II)	AB(IV)	9 (3,8%)
15	B(III)	AB(IV)	6 (2,5%)
16	AB(IV)	AB(IV)	3 (1,4%)

Существенная частота встречаемости доноров ГСК с O(I) группой крови – 36,2%, наряду с клиническими случаями комбинированной АВО-несовместимости – 10,9%, подразумевающих трансфузию эритроцитсодержащих компонентов крови O(I) группы, определяют высокую потребность в соответствующих гемокомпонентах. Это требует тщательного планирования работы станции/отделения переливания крови по заготовке компонентов крови, чтобы не допустить нехватки наиболее востребованной O(I) группы.

Контрольной точкой для оценки приживления эритроидного ростка в двух группах сравнения – при АВО-совместимых и несовместимых алло-ТГСК, условно был выбран Д+50, учитывая вероятность приживления гранулоцитарного ростка у большинства пациентов к данному сроку. Критериями начала донорского эритропоэза служили – донорский химеризм по данным молекулярно-

биологического исследования, независимость от гемотрансфузий при отсутствии признаков кровотечения или геморрагического синдрома, дополнительно – для пациентов с АВО-несовместимостью и различиями в системе резус – первые признаки смены группы крови по антигенам эритроцитов системы АВО и резус.

Анализ данных выявил увеличение количества пациентов не достигших восстановления эритроидного ростка на Д+50 в случае АВО-несовместимых ТГСК по сравнению с совместимыми – 23,8% и 10% соответственно ($p=0,01$) (рисунок 43).

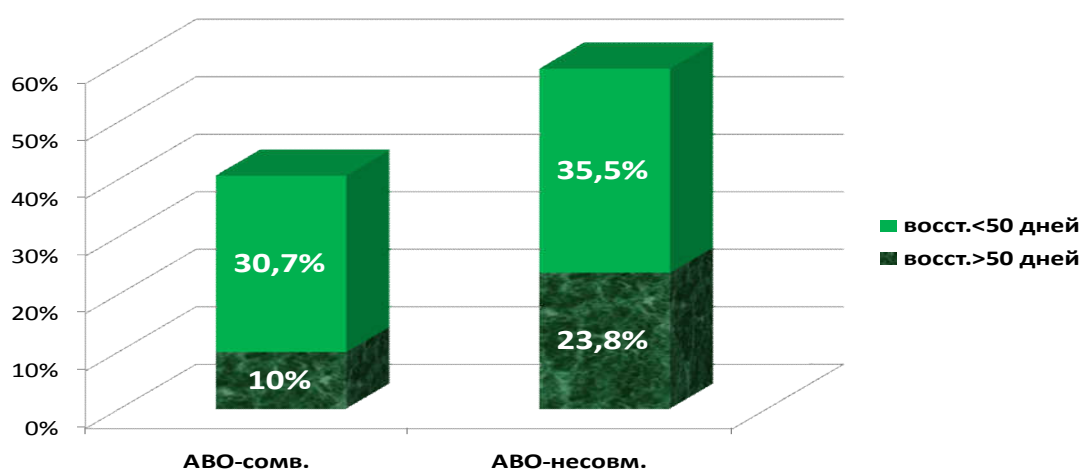


Рисунок 43. Восстановление эритроидного ростка после алло-ТГСК в зависимости от АВО-несовместимости ($p=0,01$)

Отсутствие восстановления эритроидного ростка в сочетании с первичным неприживлением трансплантата отмечалось у 11 (4,6%) пациентов. В группе алло-ТГСК от родственного донора неприживление было зарегистрировано у 6 из 69 (8,7%) больных. Из них у 3 пациентов была малая АВО-несовместимость и у 3 – большая. В группе пациентов с алло-ТГСК от неродственного донора неприживление трансплантата было установлено у 5 из 171 (2,9%) пациентов, из которых у 2 больных наблюдалась малая АВО-несовместимость, у 2 пациентов – большая и у 1 – комбинированная. У двух больных (0,8%) было отмечено развитие ПККА при наличии большой несовместимости по антигенам

эритроцитов системы АВО. Невысокая частота случаев неприживления трансплантата и ПККА, не позволяют отнести наличие АВО-несовместимости к неблагоприятным факторам отторжения трансплантата. Стоит отметить, что 6 пациентов из 11, у которых ТГСК осложнилась неприживлением трансплантата, были в стадии прогрессии/рецидива основного заболевания.

По результатам исследования, 100% химеризма по группе крови донора достигли 159 из 240 пациентов (17-229 суток, медиана – 84 суток). У 81 пациента оценить достижение химеризма не удалось в результате летальных исходов в раннем посттрансплантационном периоде (n=50); невозможности выявить различия, учитывая идентичность по АВО-системе и системе резус (D, C, c, E, e) и Kell (n=7); отсутствия полных данных о химеризме из-за несоблюдения пациентом сроков контрольных обследований (n=24).

Вид диагноза (p=0,87), статус заболевания (p=0,69), вид ТГСК (p=0,26), источник трансплантата (p=0,28), степень HLA-совместимости (p=0,62) и интенсивность режима кондиционирования (p=0,39) не оказывали негативного влияния на сроки смены группы крови. Единственным выявленным фактором, увеличивающим сроки развития химеризма эритроцитов донора, было наличие АВО-несовместимости (p=0,0001). Для АВО-совместимых ТГСК и одновременно несовместимых по системе резус (n=52), время достижения 100% химеризма составило 95±44 суток (31-226 суток, HR 6,106; 95% CI 82,91-107,43), при большой АВО-несовместимости (n=29) – 109±51 суток (27 – 229 суток, HR 9,642; 95% CI 89,87-129,37), при малой (n=57) – 67±22 суток (17 – 109 суток, HR 3,032; 95% CI 61-73,14), при комбинированной (n=21) – 72±16 суток (48 – 117 суток, HR 3,515; 95% CI 65,33-80,01).

4.3. Развитие и частота осложнений ассоциированных с наличием АВО-несовместимости

АВО-несовместимость при алло-ТГСК в случае сочетания определённых иммунологических характеристик реципиента и донора ГСК, вида режима

кондиционирования и схемы профилактики РТПХ, может влиять на эффективность ТГСК, а также отягощать течение раннего посттрансплантационного периода за счет развития характерных осложнений.

По нашим данным выявлена вероятность развития иммунных осложнений при алло-ТГСК (n=1158) – 2,8% (n=33) и 4,1% при наличии АВО-несовместимости (n=638) (p=0,022) (таблица 21). Невысокое число случаев и низкая летальность (n=3) может указывать на адекватную профилактику, своевременное и эффективное лечение. Однако стоит отметить, что из-за трудностей в разграничении симптомов и критериев в диагностике иммунных осложнений, некоторые лабораторные синдромокомплексы могли быть перекрестными, что затрудняло выявление вышеуказанных осложнений.

Таблица 21. Развитие иммунных осложнений при алло-ТГСК от родственного и неродственного донора в зависимости от типа АВО-несовместимости

Осложнение	Число случаев наблюдения					р
	Всего 1158	АВО-несовместимость				
		Нет 510	Большая 237	Малая 294	Комбинированная 117	
Иммунные осложнения:						0,022
иммунный гемолиз	19	4	7	6	2	
ПККА	9	1	8	0	0	
иммунная тромбоцитопения	5	2	2	1	0	

ГЛАВА 5

МОДЕЛИ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК – РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

5.1. Первичная прогностическая модель общей выживаемости

При алло-ТГСК ранний посттрансплантационный период имеет определяющее значение на конечный результат лечения, так как сопряжён с возможным неприживлением трансплантата, дебютом токсических, инфекционных и иммунных осложнений, развитие и степень тяжести которых, как правило, зависит от взаимодействия многих факторов. Последние при определённых соматических и иммунологических характеристиках реципиента и донора ГСК, варианте режима кондиционирования и смехе профилактики РТПХ, могут либо не оказывать влияние на результаты терапии, либо иметь негативное значение. Учёт предикторов, как одиночных факторов, так и их сочетания при выполнении многофакторного анализа, позволяет создать модель наблюдаемого явления, математическая модель которой, позволит прогнозировать вероятность возникновения потенциальных осложнений и своевременно проводить их профилактику и лечение.

В настоящем исследовании основной целью многофакторного анализа было выявление факторов, оказывающих влияние на течение посттрансплантационного периода при ТГСК. За основу в работе взято использование регрессии Кокса, которая позволяет построить математическую модель описания или прогнозирования исхода лечения в зависимости от времени наблюдения (Kleinbaum DG et al, 2005).

Для выполнения процедуры построения регрессии Кокса, осуществлён предварительный разведочный анализ для общей популяции пациентов, включённых в исследование, который выполнялся как тест Каплана-Мейера для номинальных переменных-факторов, влияющих на исход лечения. В качестве

потенциальных предикторов выбирались переменные-факторы, которые давали различие в выживаемости на уровне менее 0,05, в некоторых случаях – 0,99 или оказывались связанными с переменной статуса. В последнем случае использовалась статистика отношения шансов (odds ratio – OR). Для количественных переменных прямое использование теста Каплана-Мейера невозможно, поэтому выполнялось категорирование, такое как оптимальное категорирование, использование медианы и др. (Kleinbaum DG et al, 2005).

Вследствие большого числа реципиентов ГСК и показаний к проведению метода ТГСК, была выявлена неоднородность состава базы данных, в результате разнообразия нозологий, иммунологических и функциональных характеристик трансплантата и вариантов лечения. Последнее заставило обратить внимание на разработку алгоритмов включения и исключения отдельных индивидов и даже групп в разделы анализа.

Разведочный анализ позволил создать список потенциальных предикторов, оказывающих влияние на ОВ, на основе которого построена регрессия Кокса. Был получен список из 6 номинальных переменных – степень HLA-совместимости, наличие острой РТПХ, большая АВО-несовместимость, вид алло-ТГСК, статус основного заболевания на момент ТГСК, применение АТГ в схемах профилактики РТПХ (рисунок).

На рисунке представлены оценки OR и их двусторонние доверительные интервалы (ДИ) с уровнем значимости 95%. Расположение оценки OR и его 95% ДИ справа от пунктирной линии указывает на негативное влияние переменной-предиктора на ОВ, слева – говорит об обратном явлении; жирным шрифтом выделены валидные переменные в модели по результатам многофакторного анализа. Тот факт, что пошаговый анализ регрессии Кокса включил в модель не все сильные предикторы, а только некоторые, говорит о том, что в перечисленных переменных существует глубокая внутренняя связь и только многофакторный анализ может выполнить прогноз ОВ.

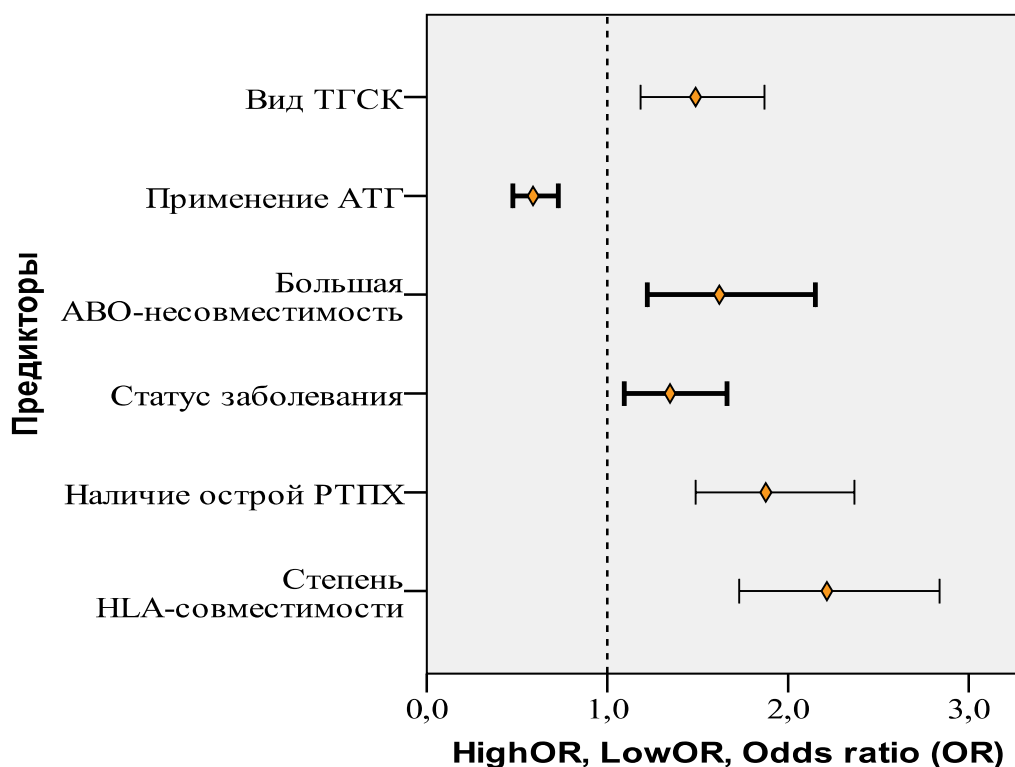


Рисунок 44. Предикторы ОВ при алло-ТГСК в общей популяции пациентов

На основании вышеуказанных выявленных предикторов, была создана прогностическая модель и определены комбинации факторов снижающих эффективность ТГСК в раннем посттрансплантационном Д+100 периоде, среди которых были: прогрессия/рецидив основного заболевания на момент ТГСК; большая ABO-несовместимость; применение АТГ в качестве составляющей части профилактики РТПХ (рисунок 45).

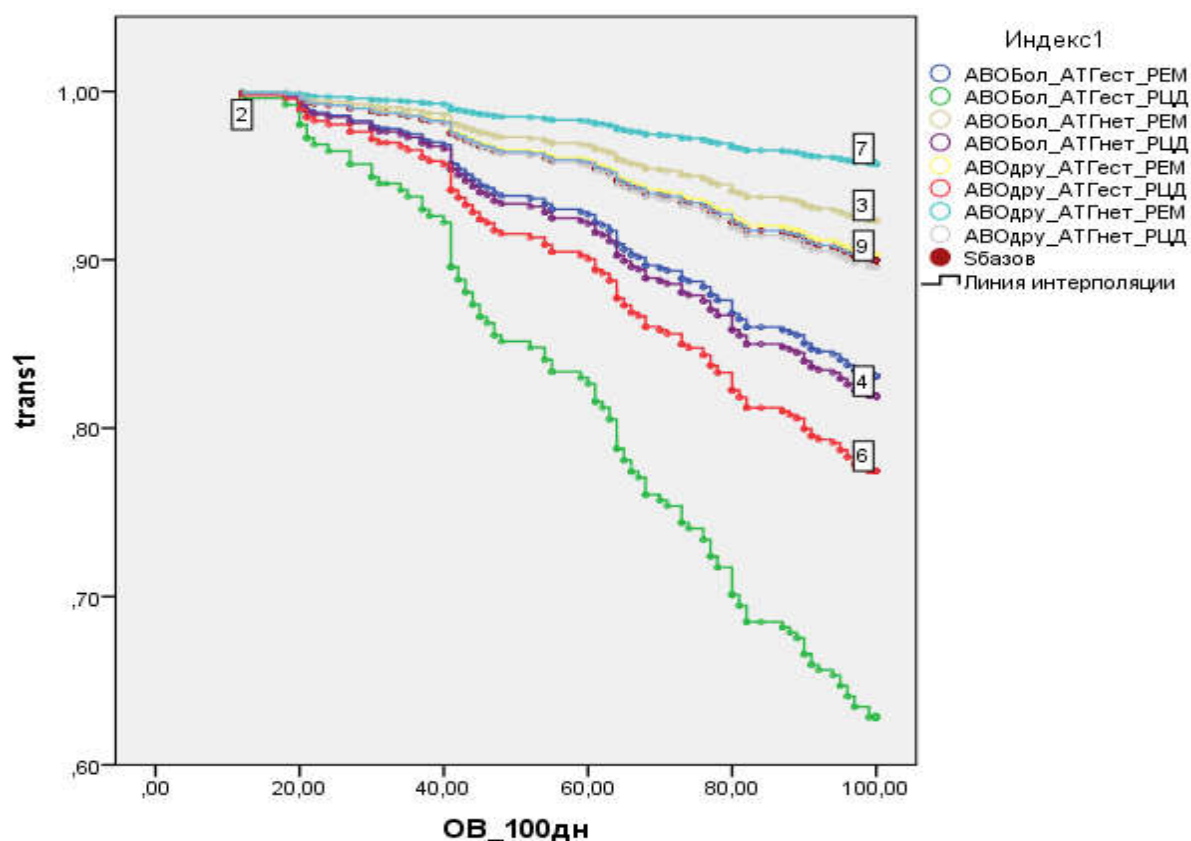


Рисунок 45. Влияние комбинации факторов на 100-дневную ОВ у пациентов в общей популяции при ТГСК от аллогенных доноров

Примечание: АВОБол – большая АВО-несовместимость; АВОдру – малая или комбинированная АВО-несовместимость или АВО-совместимые ТГСК; АТГгест – применение АТГ в схемах профилактики РТПХ; АТГнет – АТГ не применялся; РЕМ – ремиссия на момент ТГСК; РЦД – рецидив/прогрессия основного заболевания на момент ТГСК

Наилучший прогноз отмечался в случае комбинации следующих факторов – ремиссия на момент ТГСК, АВО-статус: все, кроме большой АВО-несовместимости, отсутствие АТГ в схеме профилактики РТПХ.

Наихудший – при прогрессии/рецидиве основного заболевания на момент ТГСК, большой АВО-несовместимости, применении АТГ.

Учитывая хронологические особенности формирования базы данных, и значительную неоднородность экспериментальных данных, что находит

отражение в количестве предикторов менее 10 при разведочном анализе, был произведён переход от общих к более частным моделям, согласно критерию EPV (events per variable) (Vittinghoff E et., 2007). При алло-ТГСК определяющая роль отводится степени HLA-совместимости между реципиентом и донором ГСК, как фактору, оказывающему влияние на ОВ. В связи с чем с целью повышения практической значимости прогностических моделей, дальнейший многофакторный анализ проводился на примере более однородных групп пациентов, основываясь на степени HLA-совместимости и виде ТГСК. В частности, были созданы валидные прогностические модели ОВ для пациентов полностью и частично совместимых 9/10 по генам HLA-системы и в зависимости от режима кондиционирования, реципиентов ГСК от гаплоидентичного донора.

5.2. Прогностическая модель общей выживаемости при частичной HLA-совместимости

На основании разведочного анализа, основанного на степени совместимости по генам системы HLA между реципиентом и донором ГСК и в результате применения регрессии Кокса, была создана валидная прогностическая модель 100-дневной ОВ, которая включает пациентов с лейкозами с алло-ТГСК от родственного и неродственного донора при частичной HLA-совместимости 9/10 (таблица 22).

Таблица 22. Прогностическая модель ОВ при алло-ТГСК у пациентов с лейкозами в случае частичной HLA-совместимости

Параметр	B*	Стд. ошибка	Знч.	Exp(B)
----------	----	-------------	------	--------

Продолжение таблицы 22

большая АВО-несовместимость в сочетании с РИК по сравнению с малой, комбинированной АВО-несовместимостью и АВО-совместимыми ТГСК	1,527	0,764	0,046	4,603
сроки восстановления гранулоцитарного роста донора	-0,217	0,069	0,002	0,805
профилактика РТПХ: комбинированные схемы по сравнению со схемами «циклоsporин А + метотрексат» и «такролимус + метотрексат»	-1,863	1,092	0,088	0,155

Примечание: В – весовой коэффициент переменной-фактора в составе модели; Стд.ошибка – стандартная ошибка полученной оценки; Exp(B) – выражение, отражающее уровень влияния переменной на вероятность дожития.

Наиболее сильное взаимодействие наблюдали для двухфакторного взаимодействия – АВО-статус в сочетании с режимом кондиционирования (В – 1,527). Положительное значение весового коэффициента (В), указывает на негативное влияние на ОВ. Два других фактора – сроки восстановления гранулоцитарного роста и схема профилактики РТПХ – имели меньший, но позитивный вклад на ОВ. Все переменные имели внутреннюю валидность (столбец – «Знч»). Модель представлена в виде графического построения профилей кривых, согласно которой, наихудший прогноз определялся при наличии следующих факторов: РИК, профилактика РТПХ – «циклоsporин А + метотрексат», АВО-статус – совместимый, комбинированная или малая АВО-несовместимость, раннее приживание до Д+8 (рисунок 46).

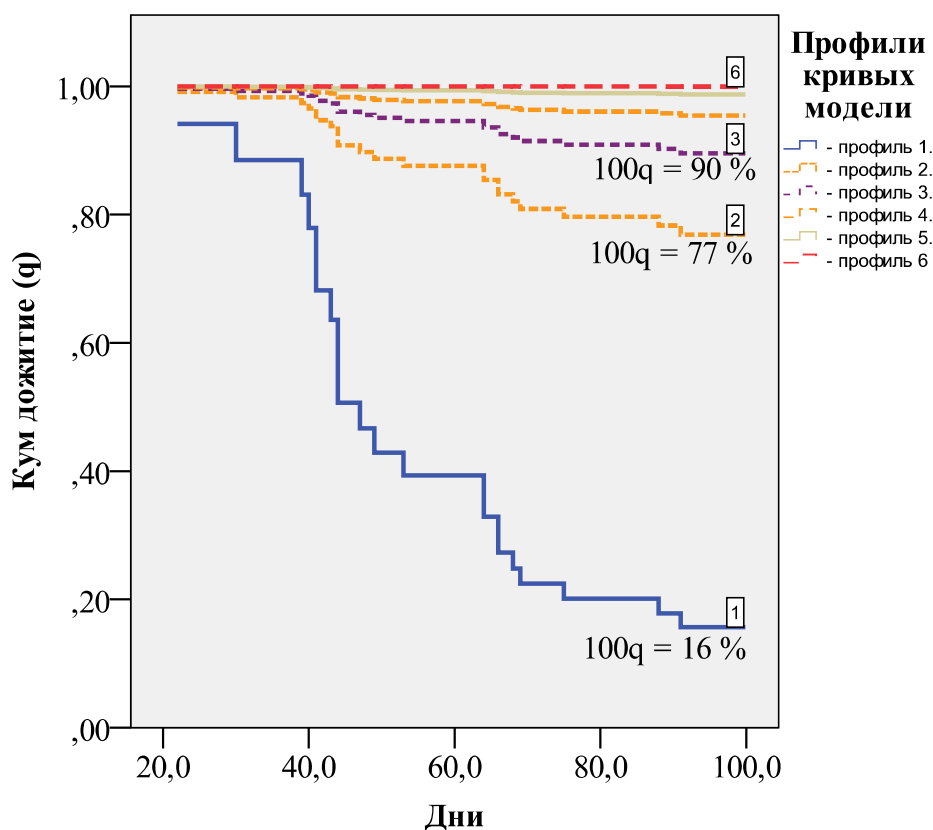


Рисунок 46. Влияние прогностических факторов на 100-дневную ОВ у пациентов с алло-ТГСК от частично HLA-совместимого донора

Примечание: Профиль 1 – РИК, профилактика РТПХ – «циклоsporин А + метотрексат», АВО-статус – совместимый, комбинированная или малая АВО-несовместимость, раннее приживление до Д+8;

Профиль 2 – РИК, профилактика РТПХ – «циклоsporин А + метотрексат», АВО-статус – совместимый, комбинированная или малая АВО-несовместимость, приживление Д+17;

Профиль 3 – РИК, профилактика РТПХ – «циклоsporин А + метотрексат», АВО-статус – совместимый, комбинированная или малая АВО-несовместимость, приживление Д+21;

Профиль 4 – РИК, профилактика РТПХ – «циклоsporин А + метотрексат», АВО-статус – совместимый, комбинированная или малая АВО-несовместимость, приживление Д+25;

Профиль 6 – РИК, профилактика РТПХ – «циклоспорин А + метотрексат», АВО-статус – совместимый, комбинированная или малая АВО-несовместимость, приживление Д+46

Особенностью представленной модели является большое количество возможных вариантов в связи с вариабельностью сроков приживления донорского трансплантата. В связи с чем, учитывая ключевое значение факта приживления трансплантата на исход ТГСК, представлены прогностические модели в зависимости от сроков восстановления гранулоцитарного ростка, объединённые в подгруппы: Д0 – Д+8, Д+9 – Д+16, Д+17 – Д+31, Д+32 – Д+62; схемы профилактики РТПХ, режима кондиционирования, АВО-статуса.

ОВ при всех комбинациях факторов на Д+16 была значительно ниже по сравнению с Д+31, что связано с тем, что в большинстве случаев приживление донорского трансплантата наступает в более поздние сроки, чем Д+16. Наихудшая 100-дневная ОВ – 20%, при отсутствии приживления на Д+16 отмечается при МАК, большой АВО-несовместимости, профилактике РТПХ «циклоспорин А + метотрексат» или «такролимус + метотрексат», то есть не содержащей циклофосфамид (рисунок 47).

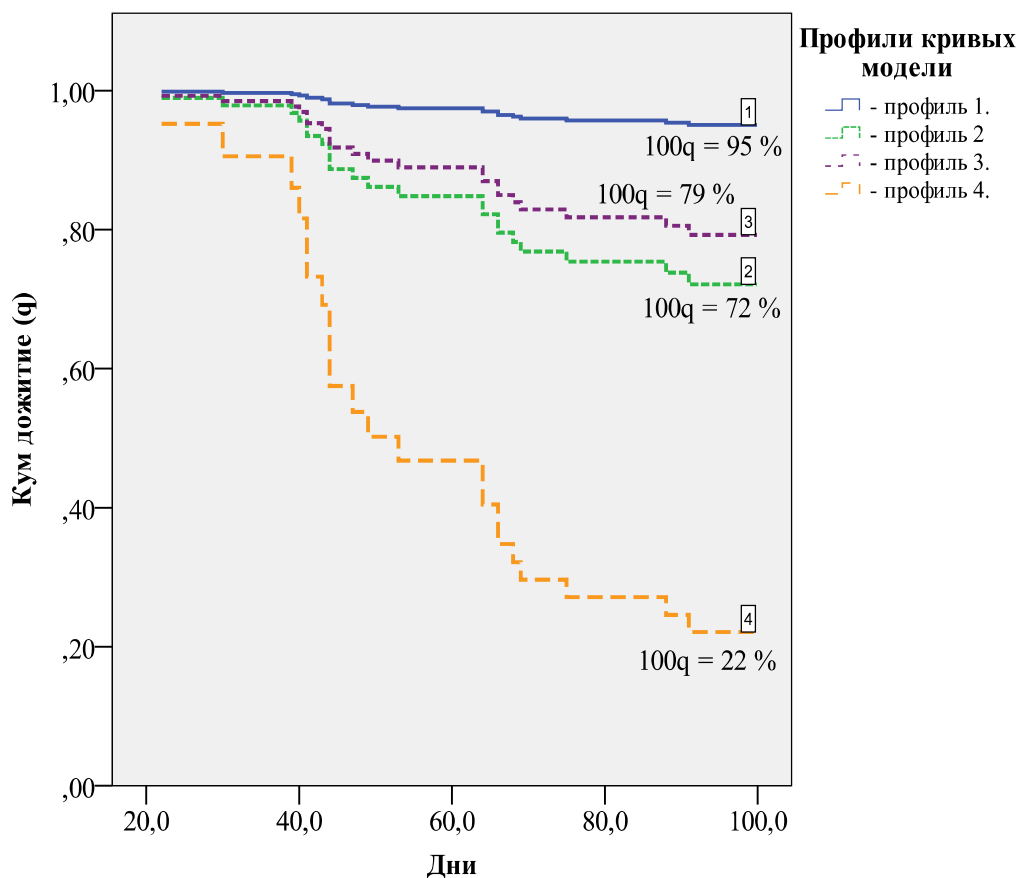


Рисунок 47. Прогностическая модель 100-дневной ОВ у пациентов с алло-ТГСК при неполной HLA-совместимости и отсутствии приживления трансплантата на Д+16

Примечание: Профиль 1 – отсутствие приживления на Д+16, МАК, АВО-статус: совместимые, малая или комбинированная несовместимость, профилактика РТПХ «комбинированные режимы»;

Профиль 2 – отсутствие приживления на Д+16, МАК, АВО-статус: совместимые, малая или комбинированная несовместимость, профилактика РТПХ «циклоsporин А + метотрексат» или «такролимус + метотрексат»;

Профиль 3 – отсутствие приживления на Д+16, МАК, большая АВО-несовместимость, профилактика РТПХ «комбинированные режимы»;

Профиль 4 – отсутствие приживления на Д+16, МАК, большая АВО-несовместимость, профилактика РТПХ «циклоsporин А + метотрексат» или «такролимус + метотрексат»

100-дневная ОВ в случае приживления трансплантата к Д+31 составляет 94,4-99,8% в зависимости от особенностей сочетания режима кондиционирования, схемы профилактики РТПХ, АВО-статуса, что подтверждает определяющее значение факта приживления трансплантата на эффективность ТГСК (рисунок 48). В данном случае наихудшая 100-дневная ОВ – 94,4%, отмечается при МАК, большой АВО-несовместимости, профилактике «циклоспорин А + метотрексат» или «такролимус + метотрексат». Наилучшая – при МАК, АВО-статус: совместимые, малая или комбинированная несовместимость, профилактика РТПХ «комбинированные режимы».

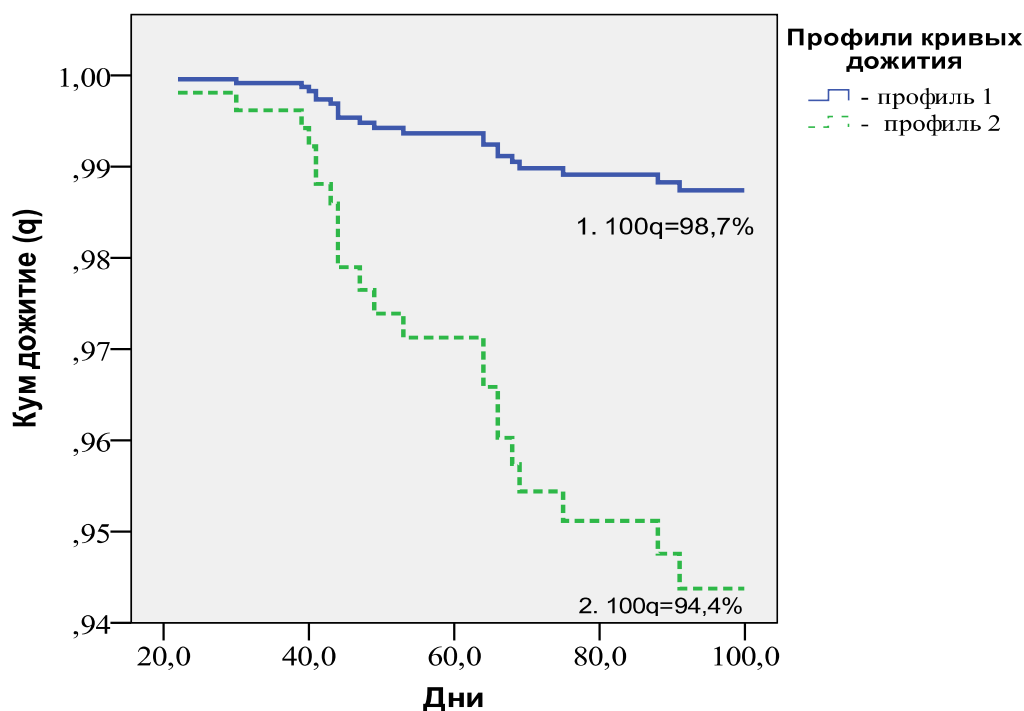


Рисунок 48. Прогностическая модель 100-дневной ОВ у пациентов с алло-ТГСК при неполной HLA-совместимости 9/10 (n=140) и приживлении трансплантата к Д+31

Примечание: Профиль 1 – МАК, большая АВО-несовместимость, профилактика РТПХ «комбинированные режимы» включающие циклофосфамид; Профиль 2 – МАК, большая АВО-несовместимость, профилактика РТПХ «циклоспорин А + метотрексат» или «такролимус + метотрексат»

Стоит отметить, что наличие в данной модели события, которое возникает только после выполнения ТГСК, а именно – день приживления трансплантата, не позволяет использовать модель в качестве прогностической. Соответственно она носит исключительно описательный характер, и возможна для применения как модель динамического прогнозирования.

Дополнительно на основе многофакторного анализа, были созданы валидные модели ОВ, в которых АВО-статус не имел определяющего значения.

5.3. Прогностическая модель общей выживаемости при полной HLA-совместимости

С целью расширения исследования, в многофакторный анализ были включены больные, у которых был HLA-совместимый донор ГСК 10/10 (n=965). Это позволило создать валидную прогностическую модель на основе данных об HLA-совместимости, режиме кондиционирования, источнике трансплантата, статусе заболевания и профилактике РТПХ (таблица 23). С целью повышения значимости прогностических моделей, дополнительно проводили разделение группы пациентов в зависимости от режима кондиционирования: РИК (n=715) и МАК (n=296), соответственно.

Таблица 23. Прогностическая модель 100-дневной ОВ при алло-ТГСК у пациентов с лейкозами в случае полной и частичной HLA-совместимости, РИК

Параметр	В	Стд. ошибка	Знч.	Exp(B)
ГСКК в сравнении с КМ, КМ + ГСКК	-0,312	0,180	0,083	0,732
степень HLA-совместимости	-0,632	0,219	0,004	0,531

Продолжение таблицы 23

комбинированные схемы профилактики РТПХ по сравнению со всеми остальными схемами	-0,830	0,262	0,002	0,436
рецидив в сравнении с ремиссией	-1,238	0,187	0,000	0,290

Наилучшая 100-дневная ОВ отмечалась в случае ремиссии основного заболевания, полной HLA-совместимости, профилактике РТПХ «циклоsporин А+ метотрексат» или «такролимус + метотрексат», КМ в качестве источника трансплантата (профиль 10) (рисунок 49). Наихудшая 100-дневная ОВ отмечалась при сочетании прогрессии/рецидива основного заболевания, частично HLA-совместимых ТГСК, не комбинированных схем профилактики РТПХ, ГСКК в качестве источника трансплантата (профиль 1).

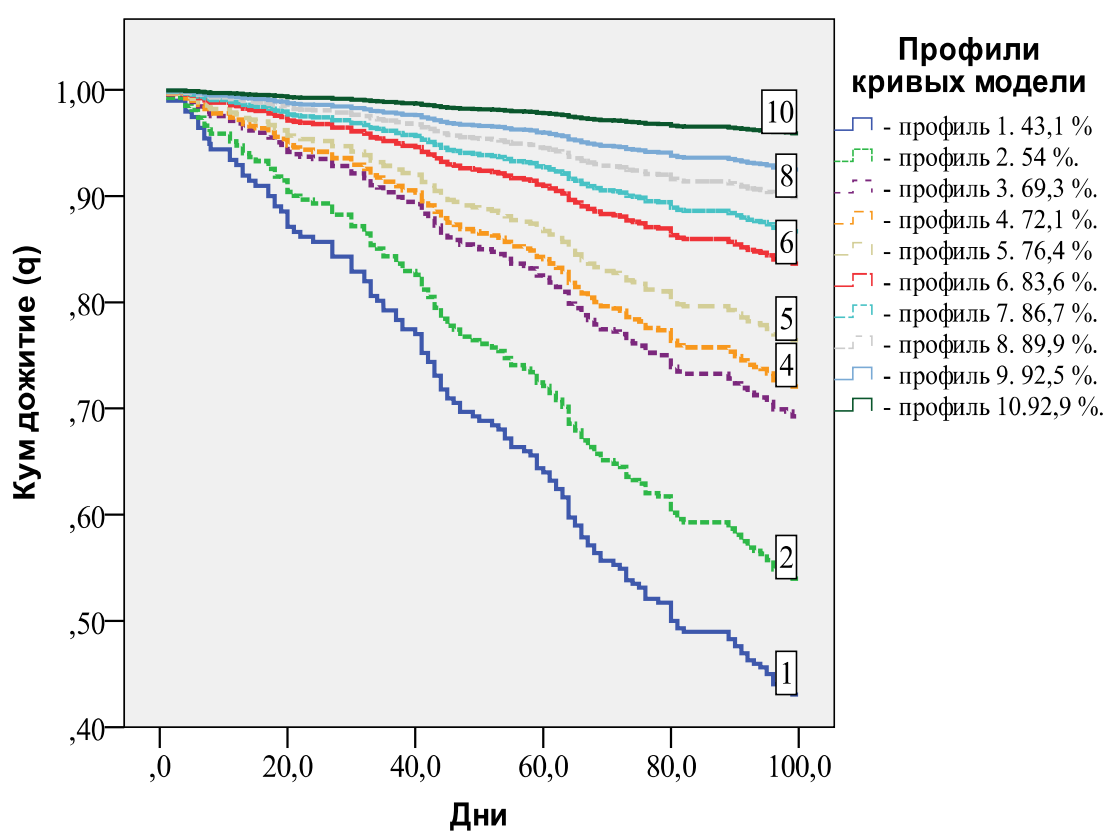


Рисунок 49. Прогностическая модель 100-дневной ОВ у пациентов с алло-ТГСК при полной и частичной HLA-совместимости и РИК (с усечением оси ординат)

Примечание: Профиль 1 – прогрессия/рецидив основного заболевания, частичная HLA-совместимость, не комбинированные схемы профилактики РТПХ, ГСКК;

Профиль 2 – прогрессия/рецидив основного заболевания, частичная HLA-совместимость, не комбинированные схемы профилактики РТПХ, КМ;

Профиль 3 – прогрессия/рецидив основного заболевания, частичная HLA-совместимость, профилактика РТПХ «циклоsporин А+ метотрексат» или «такролимус + метотрексат», ГСКК;

Профиль 4 – прогрессия/рецидив основного заболевания, полная HLA-совместимость, не комбинированные схемы профилактики РТПХ, КМ;

Профиль 5 – прогрессия/рецидив основного заболевания, частичная HLA-совместимость, профилактика РТПХ «циклоsporин А+ метотрексат» или «такролимус + метотрексат», КМ;

Профиль 6 – ремиссия основного заболевания, частичная HLA-совместимость, не комбинированные схемы профилактики РТПХ, КМ;

Профиль 7 – рецидив/прогрессия основного заболевания, полная HLA-совместимость, профилактика РТПХ «циклоsporин А+ метотрексат» или «такролимус + метотрексат», КМ;

Профиль 8 – ремиссия основного заболевания, частичная HLA-совместимость, профилактика РТПХ «циклоsporин А+ метотрексат» или «такролимус + метотрексат», ГСКК;

Профиль 9 – ремиссия основного заболевания, частичная HLA-совместимость, профилактика РТПХ «циклоsporин А+ метотрексат» или «такролимус + метотрексат», КМ;

Профиль 10 – ремиссия основного заболевания, полная HLA-совместимость, профилактика РТПХ «циклоsporин А+ метотрексат» или «такролимус + метотрексат», КМ

В состав прогностической модели основанной на степени HLA-совместимости и МАК (n=296) вошли следующие переменные: источник трансплантата, статус основного заболевания, схема профилактики РТПХ (таблица 24).

Таблица 24. Прогностическая модель 100-дневной ОВ при алло-ТГСК у пациентов с лейкозами в случае полной и частичной HLA-совместимости, МАК

Параметр	В	Стд. ошибка	Знч.	Exp(B)
схема профилактики РТПХ «циклоsporин А + метотрексат» по сравнению со всеми остальными схемами	0,718	0,310	0,021	2,050
рецидив в сравнении с ремиссией + частичной ремиссией	-0,722	0,314	0,021	0,486
источник трансплантата: ГСКК в сравнении с КМ, КМ + ГСКК	-1,025	0,346	0,003	0,359

Наилучшая 100-дневная ОВ отмечалась при ремиссии основного заболевания, всех схемах профилактики РТПХ, кроме «циклоsporин А + метотрексат», КМ в качестве источника трансплантата (профиль 5) (рисунок 50).

Наихудшая 100-дневная ОВ отмечалась в случае сочетания прогрессии/рецидива основного заболевания, схемы профилактики РТПХ

«циклоsporин А + метотрексат», ГСКК в качестве источника трансплантата (профиль 1).

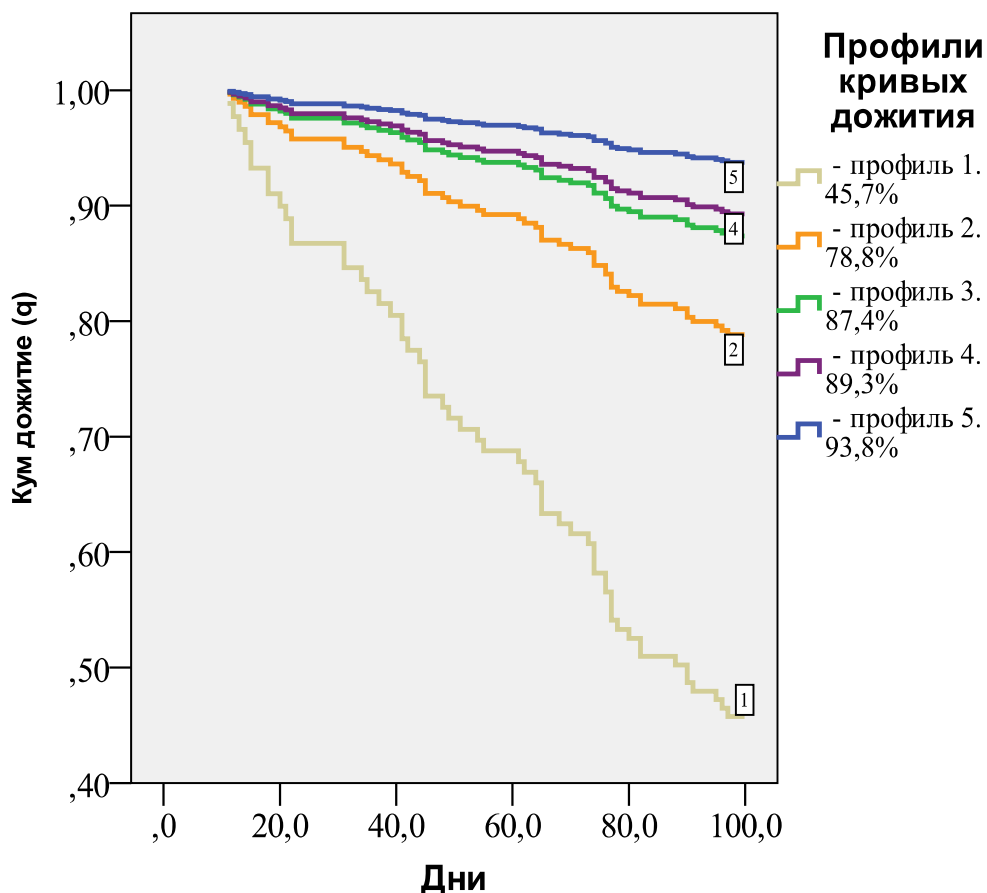


Рисунок 50. Прогностическая модель 100-дневной ОВ у пациентов с алло-ТГСК при полной и частичной HLA-совместимости и МАК (с усечением оси ординат)

Примечание: Профиль 1 – прогрессия/рецидив основного заболевания, схема профилактики РТПХ «циклоsporин А + метотрексат», ГСКК;
 Профиль 2 – ремиссия основного заболевания, схема профилактики РТПХ «циклоsporин А + метотрексат», ГСКК;
 Профиль 3 – ремиссия основного заболевания, все остальные схемы профилактики РТПХ, кроме «циклоsporин А + метотрексат», ГСКК;
 Профиль 4 – ремиссия основного заболевания, схема профилактики РТПХ «циклоsporин А + метотрексат», КМ;

Профиль 5 – ремиссия основного заболевания, все остальные схемы профилактики РТПХ, кроме «циклосоприн А + метотрексат», КМ

5.4. Прогностическая модель общей выживаемости при использовании гаплоидентичного донора

Учитывая более выраженную степень HLA-несовместимости при ТГСК от гаплоидентичного донора по сравнению с алло-ТГСК от родственного и неродственного донора, построение моделей ОВ проводилось в этой группе пациентов отдельно (n=274). В результате многофакторного анализа в конечный вариант валидной модели было включено 112 реципиентов ГСК, и вошли следующие переменные (таблица 25).

Таблица 25. Прогностическая модель 100-дневной ОВ при ТГСК от гаплоидентичного донора

Параметр	В	Стд. ошибка	Знч.	Exp(B)
приживление трансплантата по сравнению с неприживлением	2,153	0,325	0,000	8,607
схема профилактики РТПХ на основе моно циклофосфида по сравнению со всеми остальными схемами	1,321	0,550	0,016	3,747
наличие сепсиса/локального очага инфекции	-0,997	0,307	0,001	0,369
источник трансплантата: ГСКК в сравнении с КМ, КМ + ГСКК	-2,222	0,578	0,000	0,108

Наилучшая 100-дневная ОВ отмечалась при приживлении трансплантата, схемы профилактики РТПХ не содержащей циклофосфамид, отсутствия

сепсиса/локального очага инфекции, КМ в качестве источника трансплантата (профиль 6) (рисунок 51).

Наихудшая 100-дневная ОВ отмечалась в случае сочетания отсутствия приживления трансплантата, схемы профилактики РТПХ не содержащей циклофосфамид, наличия сепсиса/локального очага инфекции, ГСКК в качестве источника трансплантата (профиль 1).

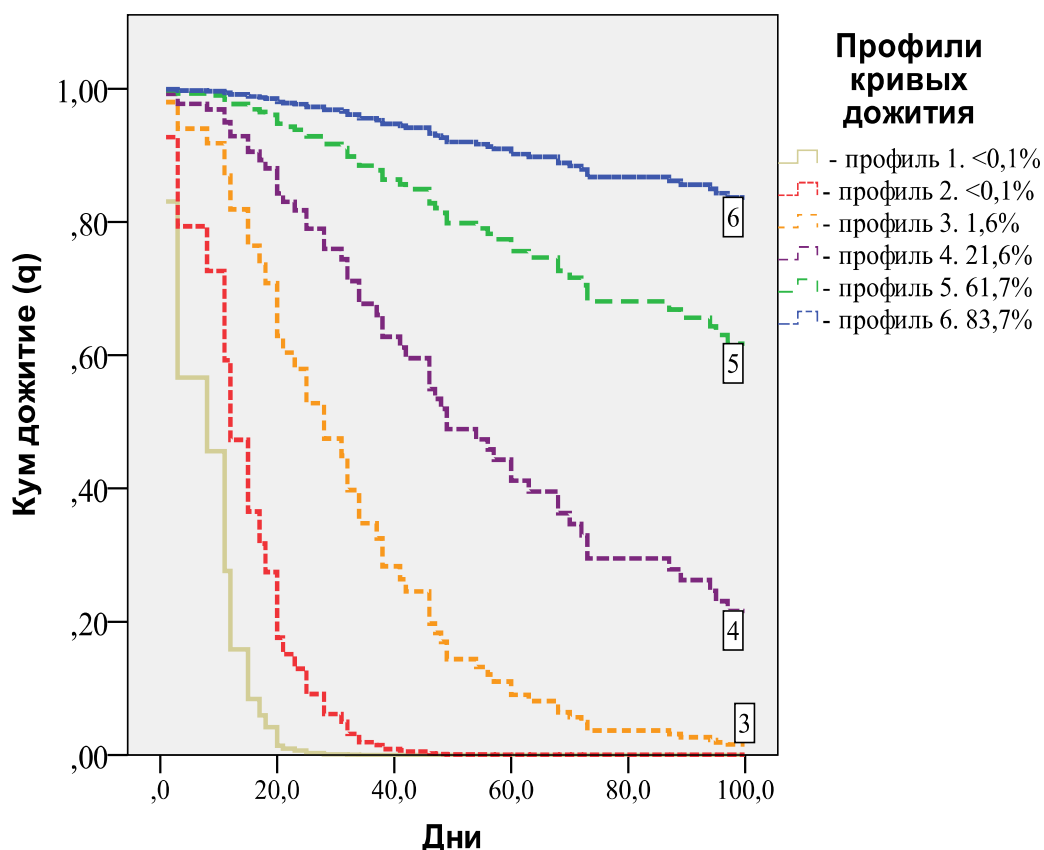


Рисунок 51. Прогностическая модель 100-дневной ОВ у пациентов с ТГСК от гаплоидентичного донора

Примечание: Профиль 1 – отсутствие приживления трансплантата, схемы профилактики РТПХ не содержащие циклофосфамид, наличие сепсиса/локального очага инфекции, ГСКК;

Профиль 2 – отсутствие приживления трансплантата, схема профилактики РТПХ – циклофосфамид моно, наличие сепсиса/локального очага инфекции, КМ;

Профиль 3 – отсутствие приживления трансплантата, схемы профилактики РТПХ не содержащей циклофосфамид, наличие сепсиса/локального очага инфекции, КМ;

Профиль 4 – отсутствие приживления трансплантата, схемы профилактики РТПХ не содержащей циклофосфамид, отсутствие сепсиса/локального очага инфекции, КМ;

Профиль 5 – приживление трансплантата, схемы профилактики РТПХ не содержащей циклофосфамид, наличие сепсиса/локального очага инфекции, КМ;

Профиль 6 – приживление трансплантата, схемы профилактики РТПХ не содержащей циклофосфамид, отсутствия сепсиса/локального очага инфекции, КМ

ГЛАВА 6

ЗАГОТОВКА ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ «ПЛОХИХ МОБИЛИЗАТОРОВ»

В настоящее время, с точки зрения безопасности и эффективности, достигнуты удовлетворительные результаты в вопросах заготовки трансплантата ГСК, как у здоровых доноров, так и у больных со злокачественными заболеваниями. Однако существует группа пациентов, как правило, с высокой степенью предлеченности на фоне химиолучевой терапии, у которых заготовка аутологичного трансплантата ГСК, с одной стороны, сопряжена с невозможностью мобилизовать достаточное количество ГСК в периферический кровотоки и, соответственно, выполнить процедуру цитафереза. С другой – неэффективной методикой праймирования костного мозга пациента с помощью Г-КСФ перед операцией миелоэкспузии. Использование селективного обратимого антагониста хемокинового CXCR4-рецептора у данной когорты больных значительно улучшило вероятность заготовки трансплантата ГСК, однако до конца не определены уровни CD34⁺ клеток в периферической крови после мобилизации Г-КСФ, при которых применение препарата наиболее оправдано с точки зрения клинической и экономической эффективности. Стоит отметить, что плериксафор не имеет регистрации для использования у пациентов моложе 18 лет в связи с отсутствием достаточного опыта применения у детей и подростков, и применяется off-label, что требует подтверждения его безопасности в педиатрической практике, учитывая значительную клиническую востребованность.

Ориентируясь на рекомендации консенсуса EBMT по мобилизации ГСК от 2012 года (Mohty M et al., 2013), в настоящей работе выполнен анализ эффективности и безопасности комбинации «Г-КСФ (филграстим) + плериксафор» у 59 пациентов с онкологическими и гематологическими

заболеваниями – «плохих мобилизаторов», с целью заготовки трансплантата ГСК для выполнения ауто-ТГСК (таблица 26).

Таблица 26. Клиническая характеристика пациентов, у которых выполнялась мобилизация ГСК с помощью комбинации «филграстим-плериксафор»

Параметр	Пациенты (n=59), %
Возраст, медиана, лет	2-67, 36
Пол, мужской/женский	33/26
Диагноз:	
НХЛ	20
ЛХ	11
ММ	13
Медуллобластома	9
ОЛЛ	2
Другие	4
Стадия заболевания (для лимфом)	
II	6, (19,4%)
III	6, (19,4%)
IV	19, (61,2%)
Поражение костного мозга	4, (12,9%)
Предшествующая лучевая терапия	14, (23,7%)
Количество предшествующих курсов ПХТ, медиана	0-25, 9,2
Предшествующие попытки мобилизации/миелоэксфузии	
0	36, (61%)
1	15, (25,4%)
2	7, (11,9%)
3	1, (1,7%)

Медиана возраста составила 36 лет (2-67). Из них 80,6% больных имели распространённые стадии основного заболевания, 39% – одну или более неудачных попыток мобилизации ГСК в анамнезе.

После мобилизации с помощью Г-КСФ, количество $CD34^+$ клеток в периферической крови составило – $0-17,0 \times 10^6$ кл/мкл, медиана – 10,9. Последующее введение плериксафора увеличивало количество $CD34^+$ клеток до $2,0-89 \times 10^6$ кл/мкл, медиана – 38,3, $p=0,0001$. Отмечалось 2 случая побочных реакций – транзиторная диарея ($n=1$), парестезии ассоциированные с гипокальциемией ($n=1$). В 89,8% случаев ($n=53$) был заготовлен адекватной клеточности трансплантат $\geq 2,0 \times 10^6$ $CD34^+$ кл/кг ($2,0 - 17,1 \times 10^6$ кл/кг, медиана – 4,4). В 45,7% случаев было достаточно одной процедуры цитафереза, в 42,4% – двух, в 1,7% – трёх. Согласно нашим данным, был выявлен единственный фактор риска, который мог приводить к неэффективности мобилизации с помощью схемы «филграстим + плериксафор» – количество предыдущих неуспешных процедур цитафереза ГСК и/или миелоэксфузий ($p=0,04$, $r -0,26$). Другие факторы не обладали статистически достоверным негативным влиянием: количество курсов предшествующей цитостатической терапии ($p=0,06$, $r 0,25$), предшествующая лучевая терапия ($p=0,06$, $r 0,25$).

В дальнейшем у 39 из 40 пациентов, которым проводили лечение методом ауто-ТГСК, было зафиксировано приживление трансплантата в стандартные сроки, что может указывать на удовлетворительное качество трансплантата. Один больной скончался в раннем посттрансплантационном периоде (Д+5) в результате септического шока.

ГЛАВА 7

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГЕМОТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ И АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Метод ТГСК в результате различных причин в большинстве случаев ассоциирован с длительной и массивной заместительной гемотрансфузионной терапией. Основными факторами являются исходный дефектный гемопоэз и миелотоксичность режима кондиционирования, которые до момента приживления трансплантата проявляются лейкопенией, анемией, тромбоцитопенией, что сопряжено с высоким риском развития инфекционных и геморрагических осложнений. Вышеуказанные синдромы требуют трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови, тромбоцитного концентрата.

При ТГСК также высока вероятность развития коагулопатии, которая, как правило, является проявлением эндотелиопатии при тромботической тромбоцитопенической пурпуре и тромботической микроангиопатии в результате химиолучевой терапии, инфекционного процесса, РТПХ, гепатотоксичности и/или использования ингибиторов кальциневрина в качестве иммуносупрессора (Choi SM et al, 2009). Коагулопатия, в зависимости от исходного провоцирующего фактора и стадии процесса, может клинически проявляться повышенным тромбообразованием и/или склонностью к кровотечению. Как правило, данные нарушения гемостаза требуют заместительной трансфузии тромбоцитного концентрата, свежезамороженной плазмы (СЗП), антитромбина III, концентрата факторов свёртывания с целью восполнения их дефицита. Значительная потребность в СЗП возникает при проведении процедуры обменного плазмафереза при сепсисе, мультифакториальной печеночной недостаточности.

При применении ТГСК от аллогенного донора на востребованность трансфузий компонентов крови также может влиять степень выраженности

иммунологического конфликта между иммунными системами донора ГСК и реципиента и наличие АВО-несовместимости. Иммунные осложнения, среди которых острая и хроническая РТПХ, особенно с поражением печени и желудочно-кишечного тракта, часто приводят к развитию дефицита факторов свертывания и диффузным кровотечениям из поврежденной стенки желудка и кишечника.

Стоит помнить, что характерные для больных с онкологическими и гематологическими заболеваниями множественные гемотрансфузии могут приводить к недостаточному эффекту трансфузируемых компонентов крови за счет развития аллосенсибилизации и перегрузки железом – токсичного для организма вещества (Brand A 2016).

В связи с вышесказанным в ходе настоящего исследования, проводился анализ потребности и стоимости компонентов крови при различных видах ТГСК с целью определения эффективности гемотрансфузионной терапии и более точного планирования работы станции/отделения переливания крови при заготовке крови в условиях многопрофильного стационара.

С декабря 2000 года по декабрь 2015 года в исследование включен 851 пациент с онкологическими, гематологическими и наследственными заболеваниями, которым было выполнено 915 ТГСК (из них 54 повторных) в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой (таблица 27).

Таблица 27. Характеристика пациентов включенных в анализ заместительной гемотрансфузионной терапии при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Показатель	Значение
Число пациентов	851
Возраст, лет; медиана	0,6-75; 28
Пол: мужской/женский	517/398
Статус заболевания	
ремиссия	57,2% (n=523)
частичная ремиссия/стабилизация	3,2% (n=30)
рецидив/прогрессия	39,2% (n=359)
не оценить	0,4% (n=4)
Вид ТГСК	n=915 (из них 54 повторных)
аллогенный неродственный донор	51,4% (n=469)
аллогенный родственный донор	20,3% (n=186)
гаплоидентичный донор	15,0% (n=138)
аутологичная	13,3% (n=122)
Источник трансплантата	
КМ	42,4% (n=388)
ГСКК	53,8% (n=492)
КМ + ГСКК	3,8% (n=35)
Режим кондиционирования	
МАК	36,3% (n=333)
РИК	62,7% (n=572)
без режима кондиционирования	1,0% (n=10)
HLA-совместимость	
полная 10/10	n=571
неполная 9/10	n=222

Пациенты были преимущественно с лейкозами: ОМЛ – 36,8% (n=337), ОЛЛ – 27,7% (n=254), ХМЛ – 5,3% (n=49). Пациенты с ЛХ (n=47) составили 5,1%,

МДС (n=42) – 4,5%, АА (n=31) – 3,3%, НХЛ (n=27) – 2,9%, ММ (n=25) – 2,7%, врожденными заболеваниями (n=15) – 1,6%, другими заболеваниями – 15,2%.

Алло-ТГСК применялась в 86,7% случаев (n=793), ауто-ТГСК в 13,3% случаев (n=122). При ТГСК от аллогенного донора количество $CD34^+$ было $0,3-23,2 \times 10^6/\text{л}$, медиана – $5,5 \times 10^6/\text{л}$. В случае ауто-ТГСК содержание $CD34^+$ клеток в трансплантате составило $0,5-15,6 \times 10^6/\text{л}$, медиана – $3,7 \times 10^6/\text{л}$. Несовместимость по антигенам эритроцитов системы АВО в случае алло-ТГСК определялась в 55,7% случаев (n=442), что является более высоким показателем по сравнению с данными научной литературы.

С целью определения стратегии заместительной гемотрансфузионной терапии при ТГСК для повышения качества, иммунологической безопасности и рационализации, до начала режима кондиционирования каждый пациент был консультирован врачом-трансфузиологом отделения клинической трансфузиологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой. Консультативное заключение фиксировалось в истории болезни и с 2013 года дублируется в электронной истории болезни с помощью программы QMS.

Основой консультативного заключения врача-трансфузиолога являлись рекомендации на основе алгоритма, который представляет собой компиляцию нормативно-правовых актов РФ в области переливания крови (Приказ МЗ РФ «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» от 02 апреля 2013 №183н, Приказ Российской ассоциации трансфузиологов «Об утверждении Правил назначения компонентов крови» от 03.09.2007 №10 (<https://rg.ru/2013/08/28/donory-dok.html>), Национальный стандарт РФ ГОСТ 53470-2009 «Руководство по применению компонентов донорской крови»), международных рекомендаций о гемотрансфузиях при АВО-несовместимых ТГСК (Maziarz RT et al, 2011; Booth G.S et al, 2013; O'Donghaile D et al, 2012) и клинического опыта НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачёвой (Фрегатова Л.М., 1998) (приложение 2).

С 2013 года одним из ориентиров при осуществлении гемотрансфузионной терапии служил локальный приказ ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова о «Правилах назначения компонентов крови в клиниках университета» №224 от 11.04.2013, дублирующий приказ Российской ассоциации трансфузиологов от 03.09.2007 №10 (<http://www.transfusion.ru/2007/09-04-1.html>). Согласно которому основными показаниями к трансфузии компонентов крови являются: уровень гемоглобина – ≤ 85 г/л, уровень тромбоцитов $\leq 10 \times 10^9$ /л, МНО $\geq 1,5$, АЧТВ ≥ 45 сек.

Общими показаниями к трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови были: уровень гемоглобина < 80 г/л. При наличии анемического синдрома, сердечной патологии и активного кровотечения целевой уровень гемоглобина был > 80 г/л. Трансфузии эритроцитсодержащих компонентов проводили согласно совместимости по антигенам эритроцитов системы АВО, системы резус (D, Kell, C, c, E, e). Плановые трансфузии эритроцитсодержащих компонентов крови осуществляли после предварительного индивидуального подбора в иммуногематологической лаборатории и процедуры γ -облучения аппаратом Gammacell 1000 Elite (Nordion, Канада) или рентгеновского облучения аппаратом Ардок-1 (НПП ВЭЛИТ, Россия) в дозе 25 грей, в том числе и для тромбоцитсодержащих компонентов с целью профилактики развития ТА-РТПХ.

Показаниями к трансфузии тромбоцитного концентрата были – тромбоцитопения $\leq 10 \times 10^9$ /л без геморрагического синдрома или тромбоцитопения $\leq 20 \times 10^9$ /л при наличии лихорадки, сепсиса, геморрагического синдрома, активного кровотечения, неконтролируемой артериальной гипертензии, тяжелой стадии РТПХ.

Показаниями к трансфузии СЗП были дефицит факторов свертывания по данным коагулограммы, лабораторные признаки коагулопатии и проведение процедуры обменного плазмафереза.

Расчет финансовых затрат при проведении заместительной гемотрансфузионной терапии проводился исходя из себестоимости заготовки различных компонентов крови в условиях отделения переливания крови

ПСПбГМУ им. акад.И.П.Павлова по состоянию цен на расходные материалы и компенсации донорам в 2017 году (таблица 28).

Таблица 28. Расчет стоимости заготовки компонентов крови в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова МЗ РФ в 2017 году

Наименование	Единица измерения	γ- или рентгено-вское облучение, руб.	Индивидуальный подбор крови, руб.	Общая стоимость одной единицы компонента крови, руб.
Эритроцитная масса	200-250 мл	500	605	3949,3
Эритроцитная взвесь	250-330 мл	500	605	5246
Тромбоцитный концентрат, полученный методом афереза	$2,0 \times 10^{11}$ тромбоцитов	500	-	21282,3
Тромбоцитный концентрат пулированный	$2,0-2,4 \times 10^{11}$ тромбоцитов	500	-	13245,7
Тромбоцитный концентрат, восстановленный из дозы крови	$0,6 \times 10^{11}$ тромбоцитов	500	-	1554,8
СЗП, карантинизированная	150-280 мл	-	-	3372,8

Примечание: себестоимость услуги по изготовлению эритроцитной массы, за 1 л – 11377,2 руб.; изготовлению эритроцитной взвеси с удаленным лейкотромбослоем, за 1 л – 12423,3 руб.; изготовлению аферезных тромбоцитов, обедненных лейкоцитами, вирусиактивированных, за 1 терапевтическую дозу ($2,0 \times 10^{11}$) – 20782,3 руб.; изготовлению концентрата тромбоцитов, восстановленного, пулированного, обедненного лейкоцитами, вирусиактивированного, за 1 терапевтическую дозу ($2,0 \times 10^{11}$) – 12745,7 руб.; изготовлению концентрата тромбоцитов, восстановленного, за 1 дозу ($0,6 \times 10^{11}$) – 1054,8 руб.; изготовлению СЗП, карантинизированной, за 1 л – 13491,5 руб.

За время наблюдения в случае 915 ТГСК заместительная гемотрансфузионная терапия потребовалась в 92,8% случаев ($n=849$). Среди трансфузионнонезависимых случаев ($n=66$) из-за небольшого количества наблюдений, не удалось выявить статистически достоверные факторы, которые могли бы снижать потребность в гемотрансфузиях. Однако на уровне статистической тенденции отмечается преобладание реципиентов ГСК, не потребовавших гемотрансфузий, которые находились в стадии ремиссии основного заболевания на момент ТГСК ($n=52$), с РИК ($n=55$), полной 10/10 HLA-совместимостью ($n=50$), профилактикой острой РТПХ такролимусом и АТГ ($n=22$) и отсутствием иммунологических осложнений.

При анализе всех случаев ТГСК было выявлено, что на качественный и количественный состав используемых гемотрансфузионных сред влияют различные факторы. Увеличивают потребность в компонентах крови – наличие прогрессии/рецидива основного заболевания ($p=0,0001$), алло-ТГСК по сравнению с ауто-ТГСК ($p=0,0001$), длительный трансфузионный анамнез (более 30 гемотрансфузий) и в меньшей степени – АВО-несовместимость ($p=0,5$) в паре «донор-реципиент». Однако стоит отметить, что в случае негативного влияния АВО-несовместимости на сроки приживания эритроидного ростка, отмечается увеличение объема и интенсивности гемотрансфузионной терапии в

посттрансплантационном периоде ($p=0,003$). Среднее количество трансфузий компонентов крови составило 25 при большой АВО-несовместимости ($p=0,001$); 16,5 – при малой ($p=0,006$); 13,6 – при комбинированной ($p=0,005$); 15,1 – при совместимых ТГСК ($p=0,001$), соответственно.

В свою очередь вид режима кондиционирования ($p=0,3$), степень HLA-совместимости ($p=0,3$), источник трансплантата и его клеточность, факт развития острой РТПХ не приводили к повышению интенсивности гемотрансфузий.

В ходе исследования было суммарно зафиксировано 16859 случаев трансфузий компонентов крови. Эритроцитсодержащие компоненты использовались при 842 ТГСК (92%), суммарно 4886 доз (28,9% от общего числа гемотрансфузий). Тромбоцитсодержащие компоненты использовались при 795 ТГСК (86,8%), суммарно – 10636 доз (63% от общего числа гемотрансфузий). СЗП при 228 ТГСК (24,9%), суммарно 1321 доза (8,1% от общего числа гемотрансфузий) (таблица 29).

Таблица 29. Структура трансфузированных компонентов крови реципиентам ТГСК и финансовые затраты при проведении заместительной гемотрансфузионной терапии

Показатель	n	ЭрМ	АТК	ТК доз.	ТК пул	СЗП
Количество гемотрансфузий (для 849 ТГСК)	16859	4886 28,9%	7046 41,9%	3439 20,3%	151 0,8%	1321 8,1%
При аутоТГСК (n=122)	1794	279 15,5%	276 15,3%	1129 63,8%	46 2,5%	52 2,9%

Продолжение таблицы 29

В среднем доз на 1 пациента, медиана	14,7	2,2	2,3	9,2	0,3	0,4
Финансовые затраты на 1 пациента, руб.	78121,42	9544,28	48949,47	14304,8	3973, 72	1349,15
При аллоТГСК (n=793)	15065	4607 30,5%	6770 45,1%	2310 15,3%	105 0,7%	1269 8,4%
В среднем доз на 1 пациента, медиана	18,5	5,9	8,6	2,3	0,1	1,6
Финансовые затраты на 1 пациента, руб.	218922,85	25596,02	183029,46	3576,2	1324,57	5396,6

Примечание: ЭрМ – эритроцитная масса; АТК – тромбоцитный концентрат полученный методом цитафереза, фильтрованный; ТК доз. – тромбоцитный концентрат восстановленный из дозы крови; ТК пул. об/л. – тромбоцитный концентрат пулированный, обедненный лейкоцитами; СЗП кар. – свежезамороженная плазма из дозы крови, карантинизированная

Общее количество гемотрансфузий на 1 случай ауто-ТГСК составило 14,7 доз, при алло-ТГСК – 18,5 ($p=0,01$). Отсутствие значительных количественных отличий в объёме заместительной гемотрансфузионной терапии при различных видах ТГСК, прежде всего, связано с использованием тромбоцитного концентрата, восстановленного из дозы крови при ауто-ТГСК, обладающего наименьшим терапевтическим эффектом, и соответственно требующим большего количества доз для достижения лечебного действия или необходимого целевого

уровня. Применение тромбоцитного концентрата данного вида составило 63,8% всех случаев трансфузий при ауто-ТГСК. На примере использования эритроцитсодержащих компонентов крови и СЗП показано, что при ТГСК от аллогенных доноров интенсивность гемотрансфузионной поддержки значительно выше ($p=0,00001$) (рисунок 52).

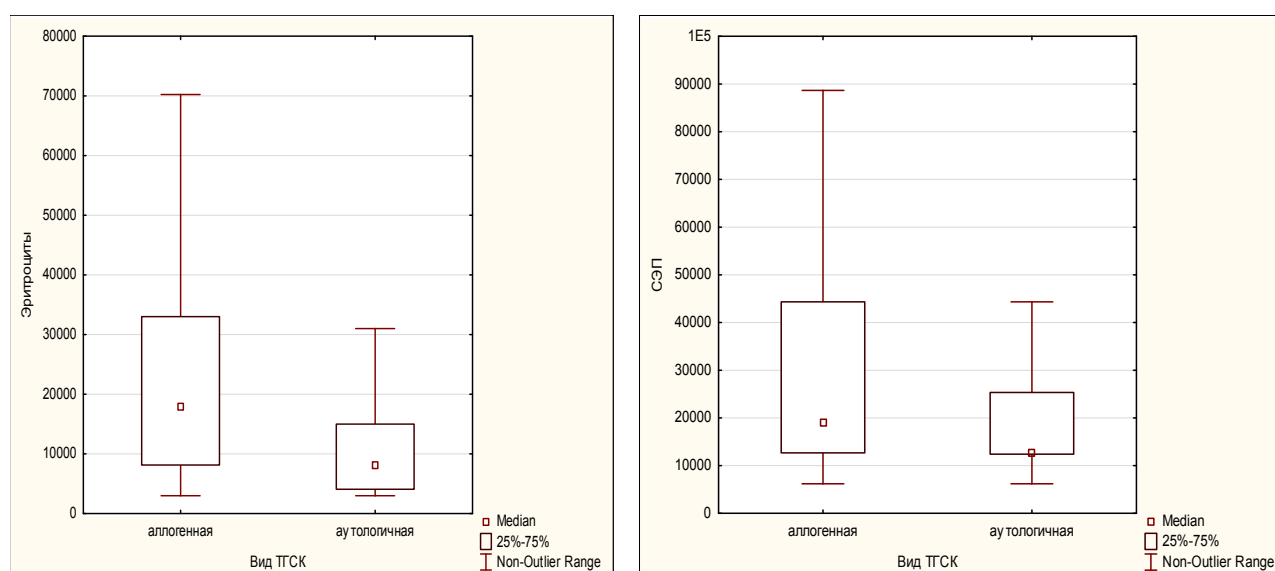


Рисунок 52. Сравнение количества трансфузируемых эритроцитсодержащих компонентов крови и свежзамороженной плазмы в зависимости от вида ТГСК

В среднем на одного реципиента ауто-ТГСК для проведения заместительной гемотрансфузионной терапии было затрачено – 78 121,4 руб., на одного реципиента алло-ТГСК – 218 922,8 руб.

Осложнения гемотрансфузионной терапии включали: 1 случай острого посттрансфузионного повреждения легких после трансфузии эритроцитной массы, 1 случай отсроченного гемолиза на фоне трансфузий эритроцитной массы без соответствия по антигенам системы резус: С, с, Е, е.

ГЛАВА 8

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одной из основных проблем современной терапии злокачественных заболеваний является неэффективность лечения в результате развития резистентности к проводимой цитостатической и/или лучевой, таргетной, иммуноадаптивной терапии. Недостаточная восприимчивость может быть обусловлена с одной стороны молекулярно-биологическими и цитогенетическими характеристиками опухолевого клона. С другой стороны – невозможностью соблюсти адекватность доз цитостатических препаратов и тайминг лечения в результате развития органной токсичности, инфекционных, геморрагических и иммунных осложнений. Увеличение временных интервалов между курсами химиолучевой терапии, редукция доз препаратов, может спровоцировать развитие вторичной химиорезистентности, что ведёт к неизбежной последующей эскалации терапии, соматическому истощению организма, снижению регенеративных резервов костномозговой ткани, и в конечном итоге приводит к неэффективности лечения.

У пациентов с персистированием минимально остаточной болезни на фоне базовой терапии, наличием неблагоприятных молекулярно-биологических и цитогенетических маркеров, как правило, нецелесообразно интенсифицировать лечение методом ауто-ТГСК. В таких случаях возможно использование альтернативных видов ТГСК – от аллогенного донора, как варианта комбинации цитостатической терапии и развёртывания эффекта «трансплантат против лейкоза/опухоли». ТГСК – это эффективный метод лечения гематологических, наследственных заболеваний и ряда солидных опухолей, при котором наилучшие результаты достигаются при наличии ремиссии основного заболевания на момент начала режима кондиционирования.

Алло-ТГСК часто является единственным шансом для излечения, однако в 20-25% случаев этот метод недоступен из-за отсутствия HLA-совместимого

донора ГСК. Современные тенденции в области организации здравоохранения Российской Федерации, которые включают развитие и объединение российских регистров доноров костного мозга в структуре поисковой системы BMDS, повысили вероятность успешной активации HLA-совместимого донора, и наряду с возможностью выбора гаплоидентичного донора, значительно расширили круг кандидатов для выполнения алло-ТГСК.

На этапе интенсивного и длительного химиолучевого лечения, ТГСК, важную роль приобретает сопроводительная терапия в виде антибактериальной терапии, иммунологически безопасной заместительной гемотрансфузионной терапии, нутритивной поддержки, применения ростовых факторов стимулирующих лейко-, эритро-, и тромбопоэз, физическая и психологическая реабилитация. Сопроводительная терапия направлена на сохранение и поддержание адекватного общесоматического статуса пациента, профилактику и лечение инфекционных осложнений, что позволяет проводить полноценное лечение, в то время как истощение организма является ключевым лимитирующим фактором. Особое место в данном аспекте отводится нутритивной поддержке, основная задача которой не допустить развитие белково-энергетической недостаточности и кахексии на фоне анорексии, мукозита желудочно-кишечного тракта, синдрома мальдигестии и мальабсорбции, которые являются частыми осложнениями проводимой химиолучевой терапии. Известно, что сниженный нутритивный статус является дополнительным независимым неблагоприятным фактором при проведении ТГСК (Weisdorf SA et al, 1987; Кучер М.А., 2011; Baumgartner A et al, 2017).

В случае если пациенту планируется лечение методом алло-ТГСК, немаловажным условием успеха является качество заместительной гемотрансфузионной терапии. Применение высокоэффективных компонентов крови, за счет снижения потребности в них, позволяет в ходе дальнейшего лечения избежать аллосенсибилизации, перегрузки железом, и тем самым увеличить вероятность приживления трансплантата, снизить риск развития

рефрактерности к гемотрансфузиям и иммунных осложнений, таких как острый и отсроченный гемолиз.

Заготовка трансплантата гемопоэтических стволовых клеток

Большое значение в поддержании интенсивности и тайминга лечения отводится возможности заготовить аутологичный трансплантат. У пациентов с предельной цитостатической предлеченностью, мобилизация ГСК с помощью стандартных схем терапии: Г-КСФ в монорежиме или Г-КСФ + химиотерапия, может быть неэффективной в 40% случаев (Forman SJ et al, 2016). Неудачи мобилизации связаны с наличием больших и малых прогностически неблагоприятных факторов, которые приводят к снижению количества $CD34^{+}$ клеток в периферической крови после терапии Г-КСФ – ключевому показателю, по современным представлениям, успеха мобилизации при процедуре цитафереза. В свою очередь истощение костномозговых резервов в виде миелофиброза и жировой дистрофии, не позволяет заготовить адекватной клеточности трансплантат методом миелоэксфузии.

Предварительное планирование стратегии лечения, соблюдение сроков рестадирования, своевременный переход на другие линии терапии, исключение наиболее токсичных для пула стволовых клеток цитостатических препаратов, позволит увеличить вероятность заготовки трансплантата с последующим выполнением ауто-ТГСК.

При неудачных попытках мобилизации при использовании стандартных схем терапии в анамнезе, наличии больших и малых неблагоприятных факторов мобилизации, целесообразно использовать селективный обратимый антагонист хемокинового CXCR4-рецептора ГСК, который позволяет повысить вероятность успешной заготовки трансплантата до 80-90%. Плериксафор может быть рекомендован к применению у пациентов относящихся к категории «плохих мобилизаторов», со сниженным количеством $CD34^{+}$ клеток после мобилизации Г-КСФ в периферической крови – <20 кл/мкл, необходимостью заготовки

высококлеточного трансплантата для тандемной ауто-ТГСК при ММ и некоторых солидных опухолях в педиатрической практике.

В нашем исследовании на примере пациентов (n=59), большинство из которых – 80,6%, имели распространённые стадии основного заболевания, а 39% – одну или более неудачных попыток мобилизации ГСК в анамнезе, была отмечена достаточная клиническая эффективность и безопасность схемы мобилизации «филграстим + плериксафор». Особенностью настоящего протокола лечения являлось применение плериксафора в т.н. «серой зоне», которая характеризуется количеством $CD34^+$ клеток в периферической крови от 10 до 20×10^6 кл/мкл., и эффективность была недостаточно изучена. Последующая заготовка аутологичного трансплантата в 89,7% случаев, позволяет утверждать о возможности успешного применения плериксафора в «серой зоне».

Эффективность лечения при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от аллогенного донора

В ходе настоящего исследования были подтверждены общеизвестные факты влияния статуса заболевания, степени HLA-совместимости между реципиентом и донором ГСК, стадии острой РТПХ на ОВ при алло-ТГСК. Эффективность алло-ТГСК в отдалённой перспективе во многом зависела от статуса основного заболевания: 15-летняя ОВ в общей популяции пациентов составила 46% в ремиссии и 5% в прогрессии/рецидиве.

Вторым ключевым аспектом, являлась степень совместимости по антигенам системы HLA между реципиентом и донором ГСК. Согласно нашим данным, 15-летняя ОВ пациентов в общей популяции составила 32% при HLA-совместимых ТГСК и 27,5% при частично совместимых. В основе негативного влияния неполной генетической совместимости по антигенам системы HLA – повышение вероятности развития РТПХ. Это уникальное осложнение, характерное для алло-ТГСК, которое с одной стороны приводит к увеличению летальности за счёт развития инфекционных осложнений на фоне иммуносупрессивной терапии. С другой – способствует усилению эффекта «трансплантат против

лейкоза/опухоли» и, соответственно, снижает риск посттрансплантационного рецидива основного заболевания. В нашем исследовании принципиальное значение при анализе 15-летней ОВ оказывала стадия острой РТПХ: отсутствие РТПХ – 36%, I стадия – 40%, II стадия – 27%, III стадия – 27%, IV стадия – 14%. Стоит отметить, что с течением времени, в результате более глубокого понимания механизмов патогенеза, совершенствования схем профилактики и лечения, РТПХ становится более прогнозируемым и управляемым осложнением. Эти тенденции в будущем позволят успешнее реализовывать положительные и нивелировать побочные эффекты конфликта иммунных систем реципиента и донора ГСК.

Подтверждением гипотезы о том, что РТПХ может повышать эффективность терапии методом алло-ТГСК, являются данные настоящей работы, которые указывают на увеличение 15-летней ОВ пациентов со злокачественными заболеваниями в зависимости от наличия хронической формы РТПХ: нет РТПХ – 30%, есть РТПХ – 35%.

ABO-статус при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Проведённое нами исследование в условиях одного трансплантационного центра, на примере значительной группы пациентов (n=1131), преимущественно граждан Российской Федерации из большинства регионов страны, выявило увеличенную частоту случаев ABO-несовместимости – 54,6%, по сравнению с данными иностранных авторов. Бóльшая частота несовпадений по группе крови связана с преобладанием больных с алло-ТГСК от неродственного донора (n=514), при которой вероятность ABO-несовместимости была выше и составляла 63,1%. Ключевым аспектом в данном случае, вероятно являлся более выраженный полиморфизм генов населения Российской Федерации и, активация доноров ГСК преимущественно из международного регистра BMDW.

Наличие ABO-несовместимости предъявляет повышенные требования к подготовке трансплантата и заместительной гемотрансфузионной терапии, с целью недопущения развития гемолитических и негемолитических осложнений.

Стоит иметь в виду, что помимо трансфузионных рисков, существует вероятность возникновения дефицита наиболее востребованных в данном случае эритроцитсодержащих компонентов крови донора – O(I) группы, особенно с отрицательным резус фактором. Этот аспект требует координации работы трансплантационного центра и отделения/станции переливания крови для своевременной заготовки достаточного количества донорской крови.

Несмотря на сравнительную однородность групп сравнения пациентов в зависимости от типа АВО-статуса, мы проводили дополнительное объединение пациентов в зависимости от диагноза, вида ТГСК, степени HLA-совместимости. Это связано с тем, что значительные различия в диагнозах, степени HLA-совместимости реципиента и донора ГСК, режимах кондиционирования, схемах профилактики РТПХ могли снижать валидность исследования. Например, анализ случаев АВО-несовместимых ТГСК в общей популяции пациентов свидетельствует об отсутствии определяющего влияния на эффективность алло-ТГСК. Однако детальное рассмотрение более однородных групп реципиентов ГСК со схожими иммунологическими, качественными и количественными характеристиками трансплантата, видами режима кондиционирования и схемами профилактики РТПХ, выявило негативное влияние АВО-несовместимости на течение посттрансплантационного периода при определённых условиях.

Результаты существующих крупных научных работ посвящённых влиянию АВО-статуса часто являются противоречивыми, и большинство авторов, не отмечает негативного влияния на ОВ (Worel N 2016). В противном случае, исследователям удаётся выявить комбинацию взаимосвязанных провоцирующих факторов, среди которых ключевое значение отводится прогрессии/рецидиву основного заболевания на момент ТГСК, степени HLA-совместимости, режимам кондиционирования со сниженной токсичностью. Например, результаты 10-летнего наблюдения (n=1108) французской группы указывают на негативное влияние малой АВО-несовместимости на ОВ при сочетании с РИК, отсутствием

ремиссии и включением АТГ в схемы профилактики РТПХ (Michallet M et al, 2008).

По нашим данным АВО-несовместимость являлась самостоятельным неблагоприятным фактором увеличивающим летальность после ТГСК только в раннем периоде – до Д+100. ОВ у пациентов с лейкозами и в группе злокачественных заболеваний при АВО-совместимых ТГСК была выше по сравнению с наличием малой и комбинированной АВО-несовместимостью. В более отдалённых контрольных точках – 1 и 3 года после ТГСК, не было получено данных, указывающих на преимущество АВО-совместимых ТГСК по сравнению с несовместимыми.

В исследованиях, где доказана взаимосвязь несовместимости и повышенного риска смертности в первые 100 дней после ТГСК, особую роль придают тяжёлым формам острого и отсроченного гемолиза в качестве причин летальных исходов (Bejamin RJ et al, 1998; Kimura F et al, 2008; Michallet M et al, 2008). Также смертность непосредственно связанная с АВО-несовместимостью может быть обусловлена развитием острой почечной недостаточности и тяжёлой гипоксемии на фоне некупируемой анемии, приводящей в конечном итоге к сердечнососудистой недостаточности.

На примере 310 реципиентов алло-ТГСК с АВО-несовместимостью и РИК, в качестве причин повышенной летальности выделяют гемолиз, возникающий на фоне синдрома «пассажирских» лимфоцитов, при котором длительное время сосуществуют лимфоциты донора и реципиента (Watz E et al, 2014).

Мы зафиксировали небольшое количество осложнений связанных с АВО-несовместимостью – 4,1% (n=33), что сравнимо с данными мировой литературы – 3,5-5%, среди которых были острый и отсроченный гемолиз, ПККА, иммунная тромбоцитопения, и привели к летальным исходам в трёх случаях. Помимо базовой иммуносупрессивной терапии, добиться низкой частоты и степени выраженности иммунных осложнений позволили:

- методы модификации донорского трансплантата в зависимости от типа АВО-несовместимости: седиментация с 6% гидроксиэтилкрахмалом (рефортан), удаление плазмы или сочетание технологий;
- основанная на типе АВО-статуса заместительная гемотрансфузионная терапия, включающая 3 этапа согласно степени химеризма по группе крови;
- банковская лейкофилтрации в условиях отделения переливания крови при заготовке компонентов крови;
- γ или рентгеновское облучение эритроцит-, и тромбоцитсодержащих компонентов крови.

Определённые успехи в терапии осложнений связаны с организацией лечебного процесса, а именно – возможностью ургентного лечения в условиях профильного онкогематологического отделения реанимации и интенсивной терапии, в том числе для проведения острого гемодиализа, обменного плазмафереза. В большинстве случаев осложнения купировались на фоне лечения метилпреднизолоном 1 мг/кг в/в (n=24), ритуксимабом 100мг/м² в/в (n=3) или комбинацией препаратов в качестве терапии второй линии (n=4).

Стоит отметить, что диагностика иммунных осложнений после алло-ТГСК затруднена из-за отсутствия специфических клинических симптомов, полипрагмазии и вариабельности течения посттрансплантационного периода, который определяется диагнозом, видом ТГСК, режимом кондиционирования и схемой профилактики РТПХ. Тем не менее, существуют данные научных исследований позволяющие спланировать диагностический поиск и провести адекватное лечение иммунных осложнений характерных при АВО-несовместимости. Среди прочих – рутинный мониторинг титра антител при ТГСК, который возможно позволит более точно трактовать причины анемии и исключить другие состояния, такие как тромботическая микроангиопатия, гемофагоцитарный синдром, гаптенная гемолитическая анемия, вызванная лекарственными препаратами, которые могут иметь схожую клинико-лабораторную картину.

В связи с чем, особое внимание учёных уделено вопросам развития осложнений связанных с АВО-несовместимостью. Клинические проявления в данном случае могут быть обусловлены локализацией иммуноактивных антигенов системы АВО, которые представлены не только на эритроцитах, но и на других клетках и тканях организма: тромбоцитах, лимфоцитах, эндотелии сосудов и органов (почек, печени, сердца); циркулируют в плазме (Gehrie EA et al, 2013). Эта особенность определяет системность наблюдаемых реакций.

В нашем исследовании не удалось выявить достоверные факторы, приводящие к развитию отсроченного гемолиза, в основе патогенеза которого – реакция избыточного образования В-лимфоцитами донора изогемагглютининов к антигенам эритроцитов реципиента, известная как синдром «пассажирских» лимфоцитов. По мнению учёных, дополнительными факторами риска развития отсроченного гемолиза при АВО-несовместимости могут быть: трансфузия трансплантата В(III) реципиентам с группой крови АВ(IV); ГСКК в качестве источника трансплантата (за счет большего содержания CD19⁺ В-лимфоцитов); применение ингибиторов кальциневрина без метотрексата для профилактики РТПХ; РИК. Особенно типичен отсроченный гемолиз при сочетании РИК и профилактики РТПХ на основе циклоспорина А и микофенолата мофетила по сравнению с циклоспорином А и метотрексатом (Worel N et al, 2002). Основной механизм действия антиметаболитов микофенолата мофетила и метотрексата заключается в ингибировании пролиферации В и Т-лимфоцитов, снижении продукции антител. Главное отличие заключается в том, что время полураспада микофенолата мофетила короче, чем у метотрексата и составляет 3,6 часа, что снижает его эффективность. Также биодоступность микофенолата мофетила может снижаться, при пероральном приёме на фоне тяжёлых форм мукозита, выраженного синдрома мальабсорбции, который характерен в раннем посттрансплантационном периоде.

Вклад источника трансплантата в развитие отсроченного гемолиза заключается в том, что ГСКК по сравнению с КМ содержит большее количество

Т- и В-лимфоцитов, предшественников эритропоэза. В случае малой и комбинированной АВО-несовместимости, это приводит к более выраженному и быстрому образованию аллоантител, которые вырабатываются «пассажирскими» В-лимфоцитами донора, что в свою очередь может вызвать массивный отсроченный гемолиз (Laurencet FM et al, 1997; Lapierre V et al, 2001).

Ещё одним осложнением АВО-несовместимости является ПККА, которая по нашим данным отмечалась в 9 случаях (8 – при большой АВО-несовместимости, 1 – при АВО-совместимой ТГСК), что не позволяет выделить провоцирующие факторы риска помимо большой АВО-несовместимости. Известно, что определённое значение может иметь использование РИК, при которых развитие химеризма эритроцитов донора может быть отсрочено по сравнению с МАК – медиана 114 и 40 дней соответственно (Bolan CD et al, 2001). Включение метотрексата или флюдарабина, способного на ранней стадии элиминировать антидонорские изогемагглютинины, в комбинацию с циклоспорином А значительно снижает риск гемолиза и ПККА при большой АВО-несовместимости – до 3,5% (Kanda Y et al, 2002; Resnick I et al, 2008).

В большинстве случаев ПККА купируется самостоятельно и не требует специфического лечения, однако в случае развития её рефрактерной формы, единственным методом терапии является повторная ТГСК, так как многократные гемотрансфузии в конечном итоге приводят к развитию гемосидероза.

При развитии ПККА, до начала лечения целесообразно исключить персистирование парвовируса В19 – инфекции передающейся воздушно-капельным и гемотрансмиссивным путем с помощью определения IgM или ДНК парвовируса (Tsirigotis P et al, 2011; Berrevoets МАН et al, 2013). В случае длительного и рефрактерного течения ПККА, до настоящего времени не определены эффективные методы лечения. Наибольшая эффективность отмечена при отмене иммуносупрессантов (Yamaguchi M et al, 2002) и терапии глюкокортикостероидами (Yang МН et al, 2001). Отмена иммуносупрессии в данном случае циклоспорина А, объясняется тем фактом, что последний

оказывает ингибирующее действие преимущественно на Т-лимфоциты, которые участвуют в моделировании иммунного ответа. Исследование эффективности терапии у 46 пациентов с ПККА не выявило эффективных методов лечения (Hirokawa M et al, 2013). Ответом на терапию служили: полный ответ, частичный ответ и отсутствие ответа на терапию, которые характеризовались независимостью от гемотрансфузий. У одной группы пациентов (n=22) в данном наблюдении в качестве первой линии терапии использовали отмену ингибиторов кальциневрина и терапию глюкокортикостероидами; в качестве второй линии – терапию ритуксимабом, иммуносупрессантами и/или инфузию донорских лимфоцитов. Общий ответ на лечение составил 54,5%. Во второй группе пациентов (n=24) никаких методов лечения не использовалось. Парадоксально, но зависимость от гемотрансфузий была ниже в группе пациентов без лечения 96% и 68% соответственно. Более того, в сравнимых по всем показателям группах, общая летальность у пациентов которым проводилось лечение, была значительно выше, преимущественно за счет развития инфекционных осложнений. Авторы находят несколько объяснений полученным данным: побочные эффекты глюкокортикостероидов приводящие к инфекционным осложнениям, острая и хроническая РТПХ при отмене ингибиторов кальциневрина. Также, по мнению исследователей, существуют факторы риска: мужской пол реципиента, отсутствие острой РТПХ, что может указывать на наличие реакции «трансплантат против плазмы», которая приводит к длительному персистированию изогемагглютининов реципиента.

Известно, что в патогенезе ПККА есть механизм иммунного поражения предшественников эритропоэза на уровне колониеобразующей единицы эритроцитов и персистирование изогемагглютининов, связанное с их продукцией В-лимфоцитами и плазматическими клетками реципиента, которые не были разрушены во время режима кондиционирования. Таким образом, одной из задач при лечении ПККА может являться элиминация пула антителопродуцирующих клеток, что возможно с помощью МСК которые блокируют G₀/G₁ фазы

клеточного цикла. Использование МСК в купировании антителоиндуцированной ПККА заслуживает внимания, так как последние обладают рядом преимуществ по сравнению с другими методами лечения: нет выраженной иммуносупрессии как при использовании АТГ, ритуксимаба и глюкокортикостероидов; нет риска дебюта или ухудшения течения РТПХ, что характерно при отмене циклоспорина А или инфузии донорских лимфоцитов (Fang B et al, 2009). На примере 2-х пациентов с ПККА были успешно применены МСК культивированные из адипоцитов в дозе $1,5 \times 10^6$ /кг. Предшествующие методы лечения ПККА включали сеансы обменного плазмафереза, глюкокортикостероиды, эритропоэтин, отмену циклоспорина А. Основным механизмом действия в данном случае является способность МСК в значительной степени снижать пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, и соответственно снизить секрецию IgM, IgG, IgA (Corcione A et al, 2006). Обменный плазмаферез в лечении ПККА признан неэффективным из-за быстрого нарастания титра антител после процедуры.

Увеличенная летальность при АВО-несовместимости в ранние сроки после алло-ТГСК и отсутствие значимого негативного влияния в отсроченной перспективе, что также отмечено в нашем исследовании, скорее указывает на возможность усиления иммунологического конфликта, увеличение сроков приживления трансплантата и, соответственно, частоты инфекционных осложнений. Эту версию, анализируя данные 127 пациентов с РИК (флюдарабин + бусульфан), подтверждает Hefazi M., и указывает на взаимосвязь АВО-несовместимости с острой РТПХ, ПККА, увеличенным временем приживления эритроидного и мегакариоцитарного ростков и снижением ОВ (Hefazi M et al, 2016). В исследовании на однородной группе пациентов (n=221) с РИК (флюдарабин + бусульфан), профилактикой РТПХ с помощью циклоспорина А и АТГ, доказано снижение безрецидивной выживаемости и увеличение смертности связанной с РТПХ при наличии АВО-несовместимости (Resnick I et al, 2008).

Учитывая вклад АВО-несовместимости в потенцировании степени иммунного конфликта, широко обсуждается вероятность влияния АВО-статуса на

риск развития РТПХ. Согласно результатам нашей работы, наличие АВО-несовместимости не приводило к увеличению вероятности развития острой и хронической РТПХ независимо от диагноза и вида ТГСК ($p=0,85$). Более значимым фактором риска острой РТПХ был режим кондиционирования: РИК – 30,8%, МАК – 15,3%, соответственно ($p=0,002$). В то же время, неполное подавление В-клеточного звена иммунной системы реципиента при использовании РИК в сочетании с различными типами АВО-статуса у пациентов с лейкозами не оказывало влияния на ОВ в раннем посттрансплантационном периоде – до Д+100. Однако имело негативное значение при анализе однолетней ОВ в случае АВО-совместимых ТГСК и при комбинированной АВО-несовместимости, и нивелировалось при анализе трёхлетней выживаемости. При применении МАК отмечена обратная ситуация: комбинация МАК с большой или комбинированной АВО-несовместимостью оказывала негативное влияние на ОВ Д+100 и не влияла на одно- и трёхлетнюю.

Возможно это связано, в случае РИК, с усилением иммунного конфликта между иммунной системой реципиента и донора в результате начала полноценного функционирования трансплантата донора, плановом снижении степени иммуносупрессии согласно протоколам терапии, сниженной биодоступности иммуносупрессантов во время перехода с внутривенных на пероральные формы препаратов на фоне остаточных явлений мукозита желудочно-кишечного тракта, дисфункции микробиоты кишечника, энтероколита вирусного и бактериального генеза, что находит отражение в значимых изменениях концентраций циклоспорина А, такролимуса и сиролимуса в сыворотке крови. В случае применения МАК в сочетании с большой АВО-несовместимостью – двух ключевых факторов влияющих на сроки восстановления гранулоцитарного и эритроцитарного ростков донорского кроветворения – снижение ОВ отмечалось только в раннем посттрансплантационном периоде.

Помимо режима кондиционирования и наличия острой РТПХ, проводятся исследования по выявлению взаимосвязи АВО-статуса с другими факторами, оказывающими влияние на эффективность алло-ТГСК. Например, Canaani J., приводит результаты лечения при частично HLA-совместимых алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ (n=1013) и не отмечает негативного влияния АВО-несовместимости на эффективность ТГСК (Canaani J et al, 2017). Данные представленные научной группой университета Миннесоты (США), характеризуются отсутствием влияния источника донорского трансплантата – КМ, ГСКК или пуповинной крови при АВО-несовместимости (n=1502), относительно снижения эффективности алло-ТГСК по сравнению с АВО-совместимыми ТГСК (Damodar S et al, 2017). Увеличение количества ТГСК от гаплоидентичного донора и накопление соответствующего опыта, позволило оценить закономерности влияния АВО-несовместимости на примере большой группы взрослых пациентов с ОМЛ (n=837) из регистра EBMT (Canaani J et al, 2017). В данной работе авторы отмечают более длительное восстановление эритроидного ростка при большой АВО-несовместимости, повышенный риск развития острой РТПХ III-IV степени при комбинированной АВО-несовместимости, отсутствие влияния на безрецидивную и ОВ.

Систематизация результатов исследований АВО-несовместимости при алло-ТГСК позволяет выделить возможные факторы, которые могут вносить определённый вклад в увеличение посттрансплантационной смертности:

- РИК и большая АВО-несовместимость, при таком сочетании происходит образование антител к эритроцитам реципиента «пассажирскими» В-лимфоцитами донора;

- ГСКК в качестве источника трансплантата и малая АВО-несовместимость, при таком сочетании отмечается наличие большего количества персистирующих В-лимфоцитов донора;

- режим профилактики РТПХ: циклоспорин А без метотрексата, при таком варианте сохраняется персистирование В-лимфоцитов донора из-за

недостаточного цитолитического эффекта циклоспорина А по отношению к В-лимфоцитам (Gajewski JL et al, 1992);

- включение моноклонального антитела анти-CD52 (алемтузумаб) в схемы режима профилактики РТПХ, которое вызывает апоптоз Т- и В-лимфоцитов через комплемент-зависимый, антитело-опосредованный механизмы цитотоксичности, в результате образуется дефицит Treg клеток, участвующих в моделировании степени иммунной реакции (Peggs KS et al, 2002; Mijovic A et al, 2008).

Несмотря на выявленные комбинации факторов, основная проблема анализа влияния АВО-статуса на риск возникновения осложнений после ТГСК и ОВ заключается в разнообразии вариантов дизайна научных работ, которые могут искажать роль АВО-несовместимости. Дополнительные сложности создает дефицит крупных исследований на примере однородных группах пациентов и изменяющиеся в последние годы общемировые тенденции в области ТГСК: доминирование ГСКК над КМ в качестве источника трансплантата, более частое применение РИК, совершенствование методов профилактики и лечения РТПХ.

Дополнительное внимание нами было уделено анализу развития РТПХ при АВО-несовместимости. Однако, как уже было представлено ранее – мы не выявили взаимосвязи между АВО-статусом и частотой острой РТПХ, хотя иммунологические предпосылки к этому имеются. В тоже время комбинация большой АВО-несовместимости и острой РТПХ приводила к снижению 10-летней ОВ пациентов: отсутствие острой РТПХ – 40%, есть острая РТПХ – 30%, $p < 0,043$.

В патогенезе развития острой РТПХ общепризнано влияние Т-лимфоцитов донора, однако появляются доказательства участия и В-лимфоцитов (Shimabukuro-Vornhagen A et al, 2009). Учитывая тот факт, что антигены системы АВО расположены не только на эритроцитах, но и в меньшей степени на других клетках и тканях организма человека, их повреждение может служить дополнительным пусковым механизмом РТПХ. Таким образом, выявление анти-АВО IgM антител может быть ранним предиктором острой РТПХ, что позволит проводить своевременную и адекватную профилактику.

Основная гипотеза, которая позволяет задуматься о взаимосвязи между АВО-несовместимостью и вероятностью развития РТПХ, основывается на факте невозможности подобрать генетически идентичного донора ГСК по группе крови. По своему химическому строению антигенные структуры групп крови А(II) и В(III), определяющие фенотипические свойства, являются углеводами, которые синтезируются в результате преобразования и переноса разных сахаров: GalNac (N-ацетилгалактозамин) и Gal на H-субстрат. Перемещение углеводов происходит под воздействием белков с различной гликозилтрансферазной активностью, которая зависит от полиморфизма генов АВО. В настоящее время известно около 100 АВО-гликозилтрансфераз, что обуславливается выраженным генетическим полиморфизмом системы АВО при фенотипическом соответствии. Вышеуказанное подразумевает, что подобрать полностью генетически совместимую пару «реципиент-донор» не представляется возможным. Поэтому АВО-гликозилтрансферазы могут выступать в качестве малых комплексов гистосовместимости (mHLAs) и способны стимулировать образование белок-специфичных аллореактивных Т-клеток в случае АВО-несовместимых взаимодействий (Eiz-Vesper B et al, 2005). Аллоиммунизация против mHLAs в результате несовместимых гемотрансфузий может увеличивать риск острой и хронической РТПХ и неприживления трансплантата.

В любом случае для получения убедительных данных о влиянии АВО-несовместимости на развитие острой РТПХ, требуется большее количество наблюдений на примере однородных группах пациентов.

В ходе анализа влияния АВО-несовместимости на вероятность приживления трансплантата, мы не выявили увеличения сроков приживления гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков кроветворения. Факт наличия АВО-несовместимости независимо от типа несовместимости приводил к увеличению сроков восстановления эритроидного ростка, что подтверждается результатами исследований других авторов (Tekgündüz SA et al, 2016)

Отторжение трансплантата в подавляющем большинстве случаев связано с прогрессией/рецидивом основного заболевания, степенью HLA-совместимости (Tekgündüz SA et al, 2016). Среди факторов оказывающих негативное влияние на приживление трансплантата также выделяют КМ в качестве источника трансплантата, миелопролиферативные заболевания, возраст пациента <30 лет, HLA-несовместимость, реципиент мужчина – донор женщина, криоконсервация трансплантата, общее число ЯСД $\leq 2,4 \times 10^8$ /кг в трансплантате (Olsson RF et al, 2015). Таким образом, АВО-несовместимость изолированно лишь теоретически может повышать риск развития отторжения трансплантата.

Большое значение при АВО-несовместимости имеет соблюдение правил заместительной гемотрансфузионной терапии. При этом важным аспектом является выделение в новых версиях рекомендаций, регламентирующих трансфузии компонентов крови при АВО-несовместимости, трёх этапов после алло-ТГСК. Например, в рекомендациях 2013 года учитывается возможность длительного персистирования двух иммунных систем – донора и реципиента – при использовании РИК, что может приводить к отсроченной элиминации антитело-продуцирующих плазматических клеток реципиента. Наличие антител увеличивает риск гемолиза и препятствует приживлению эритроидного ростка. Трансфузии тромбоцитного концентрата и СЗП с группой крови донора, которые также содержат антитела к клеткам реципиента, могут усугублять ситуацию за счет развития аллосенсибилизации.

У пациентов-кандидатов для проведения ТГСК с исходным повышенным титром изогемагглютининов в результате различных причин и факторов риска развития иммунного гемолиза, возможно профилактическое проведение эфферентных методов коррекции: обменного плазмафереза на основе СЗП АВ(IV) или раствора альбумина и солевых растворов, а также специфической иммуноадсорбции анти-А и/или анти-В-антител. Показаниями для обменного плазмафереза при АВО-несовместимости является малая и комбинированная несовместимость. Основная роль сводится к снижению титра

изогемагглютининов в плазме реципиента перед ТГСК. В настоящее время обсуждается целесообразность данного метода при большой АВО-несовместимости в сочетании с повышенным титром изогемагглютининов у реципиента, как альтернатива редукции эритроцитов (Sheppard D et al, 2013). Еще одним показанием к обменному плазмаферезу является микроангиопатия ассоциированная с ТГСК при РИК (Worel N et al, 2007). Следующим методом терапии, является иммуноадсорбция, которая проводится на колонках со специфическим углеводным антигеном и более характерна при трансплантации АВО-несовместимых паренхиматозных органов – почек и печени, в то время как при ТГСК более эффективна и безопасна для пациента деплеция эритроцитов из трансплантата (Мойсюк Я.Г. и др., 2011; Daniel-Johnson J et al, 2011). Не представлены точные рекомендации относительно остаточного содержания эритроцитов в трансплантате, но считается, что 10-30 мл у взрослых реципиентов обычно не вызывают клинических проявлений (Gajewski JL et al, 2002). При превышении указанного объема, возможно раздельное введение трансплантата с интервалом в 6-8 часов.

Резюмируя, стоит отметить, что полученные данные создают предпосылки к необходимости более тщательного подбора донора ГСК, в том числе совместимому по системе АВО, необходимости рутинного проведения процедур по подготовке трансплантата – редукции эритроцитов или плазмы – при наличии нескольких потенциальных провоцирующих острый и отсроченный гемолиз факторов (Webb J et al, 2016; Tomac G et al, 2017).

Тем не менее, на текущий момент группа крови и резус-фактор не являются одним из основных параметров при выборе донора ГСК.

Заместительная гемотрансфузионная терапия

Терапевтический эффект метода ТГСК может достигаться, с одной стороны за счет максимально полной эрадикации клона опухолевых клеток, с другой стороны – создания условий иммунологической толерантности для возможности приживания донорских ГСК, последующего функционирования новой иммунной

системы и развёртывания эффекта «трансплантат против лейкоза/лимфомы». Данный вид лечения предполагает развитие ятрогенной миелосупрессии в результате действия цитостатических препаратов или облучения, которая сопровождается иммунодефицитом, тромбоцитопенией, анемией. В период панцитопении, который в среднем составляет 14-21 сутки, ключевая роль в рамках сопроводительной терапии наряду с профилактикой и лечением инфекционных осложнений, отводится заместительной гемотрансфузионной терапии. От её своевременности, достаточности и качества во многом зависит количество специфических осложнений в раннем посттрансплантационном периоде и эффективность ТГСК.

Заместительная гемотрансфузионная терапия призвана компенсировать проявления функциональной недостаточности костного мозга в результате поражения опухолевым процессом, миелотоксичности режима кондиционирования, побочного действия некоторых противовирусных препаратов и в случае гипofункции трансплантата.

При анализе трансфузий компонентов крови при ТГСК, нами выявлены характерные особенности: высокая потребность – до 92% всех случаев ТГСК; необходимость индивидуального подхода в некоторых клинических случаях, учитывая многовариантный характер течения посттрансплантационного периода, в частности интенсивность и длительность геморрагического синдрома; случаи рефрактерности к трансфузии эритроцит- и тромбоцитсодержащих компонентов крови. Также отмечено низкое количество посттрансфузионных реакций и осложнений, что может быть обусловлено тем, что у больных онкологического и гематологического профиля, а также реципиентов ТГСК имеет место быть угнетение иммунологической реактивности. Это приводит к снижению образования антилейкоцитарных антител в 2,5 раза по сравнению с интактной иммунной системой (Шабалин В.Н. и др., 1988). Дополнительно, премедикация антигистаминными препаратами и нестероидными противовоспалительными средствами у пациентов с лихорадкой различного генеза перед гемотрансфузией,

применение глюкокортикостероидов в качестве терапии острой и хронической РТПХ и в комплексной терапии септического шока, могут маскировать возможные посттрансфузионные реакции.

На бóльшую длительность и интенсивность использования компонентов крови оказывали влияние особенности течения основного заболевания: прогрессия/рецидив; наличие множественного трансфузионного анамнеза; и вид лечения – алло-ТГСК, что нашло отражение в трёхкратном увеличении стоимости затрат на проведение заместительной гемотрансфузионной терапии по сравнению с ауто-ТГСК. Режим кондиционирования и степень HLA-совместимости не приводили к повышению количества гемотрансфузий.

ABO-несовместимость приводила к увеличению интенсивности гемотрансфузионной терапии в общей группе пациентов при алло-ТГСК ($p=0,003$): при большой ABO-несовместимости ($p=0,001$); при малой ($p=0,006$); при комбинированной ($p=0,005$), соответственно. Данные тенденции могут быть связаны с известным фактом влияния на удлинение сроков достижения 100% донорского химеризма эритроцитов и периода анемии после алло-ТГСК.

Проведение ABO-несовместимых ТГСК, требует соблюдения правил проведения заместительной гемотрансфузионной терапии в зависимости от этапа трансплантации, и основывается на типе ABO-несовместимости, факте приживления трансплантата и уровне химеризма донора. Использование более современных рекомендаций, которые учитывают возможность персистирования антигенов группы крови реципиента даже после смены группы крови, позволяют значительно снизить риск развития иммунных осложнений (Maziarz RT et al, 2011; O'Donghaile D et al, 2012; Booth GS et al, 2013).

Молекулярно-биологические маркеры определяющие степень донорского химеризма для оценки типа кроветворения в посттрансплантационном периоде при алло-ТГСК, являются важным прогностическим фактором, позволяющим оценить её эффективность. Изменяющееся соотношение клеток донора и реципиента в сторону увеличения клеток пациента может говорить о возможности

отторжения трансплантата или рецидива основного заболевания (Мелкова К.Н. и др., 2013). Оценка химеризма донора основанного на определении антигенов эритроцитов и антигенов системы резус, позволяет своевременно зафиксировать смену группы крови и, соответственно, проводить иммунологически обоснованную заместительную гемотрансфузионную терапию.

Обсуждаемым остаётся вопрос относительно уровня тромбоцитопении, при котором необходимо корригировать тромбоцитопению и выбора дозы тромбоцитного концентрата (Александрович Ю.С., 2012). Slichter S.J. в своём исследовании сравнивал три варианта доз при тромбоцитопении $<10 \times 10^9/\text{л}$: низкая – $1,1 \times 10^{11}$, средняя – $2,2 \times 10^{11}$ и высокая – $4,4 \times 10^{11}$; и не выявил различий в частоте кровотечений (Slichter SJ et al, 2010). Суммарная доза тромбоцитов была значительно ниже в первой группе пациентов. Также была выявлена – независимо от дозы – бóльшая частота кровотечений у детей и подростков по сравнению с взрослой популяцией.

Относительно минимального уровня тромбоцитопении стоит отметить, что часто в виду отсутствия чётких алгоритмов заместительной гемотрансфузионной терапии, врач полагается на личный клинический опыт. Как правило, при наличии тромбоцитопении $<20 \times 10^9/\text{л}$ лечащим врачом проводится коррекция тромбоцитопении, что не всегда является обоснованным выбором и приводит к риску аллосенсибилизации к различным HLA-антигенам. Из частых осложнений ТГСК только наличие инфекции, РТПХ тяжёлой стадии, текущего геморрагического синдрома является целесообразным показанием к трансфузии тромбоцитов при уровне $<20 \times 10^9/\text{л}$ (Балашов Д.Н. и др., 2013). Это связано с тем, что тромбоцитопения не всегда является ведущей причиной кровотечений, 60% которых при инфекции и РТПХ наблюдается при уровне тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$ (Bernstein SH et al, 1998; Nevo S et al, 2001).

Существуют исследования посвящённые сравнению эффективности тактики профилактических и лечебных трансфузий тромбоцитного концентрата, которые при ауто-ТГСК в конечном итоге могут снизить количество трансфузируемых

компонентов крови (Wandt H et al, 2012). Стоит отметить, что тяжесть кровотечений при сравнимой частоте, была более выраженной в группе пациентов с лечебными трансфузиями тромбоцитного концентрата по сравнению с профилактическими.

Качество компонентов крови

Требования к инфекционной и иммунологической безопасности компонентов крови постоянно ужесточаются с целью снижения риска передачи гемотрансмиссивных инфекций и профилактики иммунных осложнений. У реципиентов ТГСК на фоне множественных гемотрансфузий и иммунодефицита, должны применяться самые передовые технологии заготовки компонентов крови.

Ключевая роль в повышении качества заместительной гемотрансфузионной терапии отводится внедрению в клиническую практику приказа Минздрава РФ «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» от 2 апреля 2013 №183н. Данный приказ повысил требования к подбору донора крови, который должен соответствовать 10 антигенам эритроцитов (A, B, D, C, c, E, e, C^w, K, k) по данным экспресс-фенотипирования на плоскости с добавлением соответствующих моноклональных реактивов. По прогнозам, в практике российских лечебно-профилактических учреждений, возможно добиться высоких показателей совместимости – 97-99% (Головкина Л.Л. и др., 2013). Донорами первой очереди должны быть лица, которые идентичны по резус-фенотипу с реципиентом или не содержат антигены системы резус. Доноры второй очереди – это лица, имеющие один минорный антиген, которого нет у реципиента. Доноров третьей очереди, которые имеют два минорных антигена, отсутствующих у реципиента, следует использовать только по жизненным показаниям.

Базовой технологией при заготовке компонентов крови является банковская лейкофильтрация, направленная на удаление иммунных комплексов и патогенов. Применительно к ТГСК она призвана снизить вероятность аллоиммунизации HLA-антигенами, риск неприживления и отторжения трансплантата и риск

передачи ЦМВ-инфекции. Профилактика гемотрансмиссивной ЦМВ-инфекции также возможна за счет трансфузии ЦМВ-негативных компонентов крови, однако их количество ограничено из-за распространённости вируса в общей популяции (Vamvakas EC 2007).

Финансовая доступность лейкофильтрации повышается за счет разработки и апробации отечественных банковских лейкофильтров (Лейкосеп, Медполимерпром, Россия) с возможностью удаления до 99,9% лейкоцитов (Кириянова Г.Ю. и др., 2013).

Для исключения риска развития ТА-РТПХ, необходимо использовать ионизирующее и рентгеновское облучение компонентов крови в дозе 25-30 грей с целью блокировки пролиферации Т-лимфоцитов на уровне нарушения структуры ДНК. Избирательность действия облучения в такой дозе связана с более высокой чувствительностью Т-лимфоцитов по сравнению с гранулоцитами, эритроцитами, тромбоцитами и другими клеточными структурами крови (Masterson ME et al, 1992). Облучение гемокомпонентов возможно проводить с помощью изотопных облучателей на основе Cs^{137} (Gammacell 1000 Elite, Nordion, Канада), Co^{60} и рентгеновских облучателей (Radgil 1000, Италия; Ардок-1, Россия), в крайнем случае – рентгеновских линейных ускорителей. У пациентов в группе риска облучению должны подвергаться все эритроцит- и тромбоцитсодержащие компоненты крови, так как банковская лейкофильтрация и процедура цитафереза в должной степени не предотвращает риска возникновения ТА-РТПХ (Saglam S et al, 2011). СЗП не требует облучения, так как в процессе заморозки-оттаивания происходит разрушение Т-лимфоцитов.

Считается, что при отсутствии иммунологических осложнений, облучение должно продолжаться в течение 1 года после ТГСК (Roback JD et al, 2011).

Для повышения иммунологической безопасности эритроцитсодержащих компонентов крови, в случае аллосенсибилизации реципиента, последние могут быть заготовлены с помощью частичного замещения плазмы донора на взвешивающий (ресуспендирующий) раствор (Blin N et al, 2010). Добавление

ресуспендирующего раствора замещает до 65% плазмы (Surowiecka M et al, 2014). За счет этой манипуляции с одной стороны достигается уменьшение объема плазмы донора, с другой – может быть увеличен срок хранения компонента крови. Примером эффективного консерванта крови, который применяется в условиях отделения переливания крови ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова МЗ РФ, может служить SAGM (Green Cross Medical Science Corporation, Корея), включающий глюкозу, которая является источником энергии для эритроцитов, натрия хлорид – регулирует осмотическое давление, аденин – способствует поддержанию уровня АТФ в эритроцитах, маннитол – поддерживает целостность мембран эритроцитов.

При заготовке тромбоцитного концентрата в настоящее время используется три основных технологии сбора тромбоцитов: из лейкоцитарной пленки (жесткое центрифугирование); из обогащенной тромбоцитами плазмой (первичное мягкое центрифугирование); методом цитафереза (Карпова О.В. и др., 2015). Одной из перспективных методик является добавление взвешивающих растворов для снижения частоты негемолитических посттрансфузионных реакций и сохранения функциональной активности тромбоцитов (Tynngard N et al, 2012). Взвешивающие растворы обладают способностью снижать так называемое «повреждение тромбоцитов при хранении». Безопасным для функции тромбоцитов соотношением плазма/консервант является 30% к 70% соответственно (Council of Europe, 2013). Существуют растворы содержащие глюкозу и бикарбонат, позволяющие снизить количество плазмы донора до 20% (Bock M et al, 2002). В качестве взвешивающего раствора могут применяться PAS-B (Baxter), PAS-C (Fenwal), PAS-D (Fresenius), PAS-E (MacoPharma, Terumo BCT), PAS-F (Terumo BST). Процедура заготовки тромбоцитов методом цитафереза с добавлением взвешивающего раствора должна стать рутинной у реципиентов ГСК, так как позволяет снизить частоту посттрансфузионных реакций и улучшить эффективность купирования геморрагического синдрома. В ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова МЗ РФ при заготовке тромбоцитного

концентрата используется добавочный раствор SSP⁺ (MacoPharma, Франция) в соотношении плазма донора : раствор – 30 : 70%, позволяющий увеличить срок хранения тромбоцитов с 5 до 7 суток при условии постоянного помешивания при температуре +22°C.

Еще одним важным научным направлением трансфузионной медицины является выявление причин рефрактерности к трансфузии тромбоцитного концентрата. Антитромбоцитарные аллоантитела к НРА (human platelet antigen) выявляются в 8-25% случаев и могут сочетаться с наличием HLA-антител (Минеева Н.В. и др., 2013). В исследовании Минеевой Н.В., и соавт. анти-НРА антитела определялись в 34,7% случаев у пациентов с онкологическими и гематологическими заболеваниями с множественными гемотрансфузиями (Минеева Н.В. и др., 2013). Более высокий уровень сенсibilизации связан с тем, что трансфузии тромбоцитов проводятся без учета антигенной специфичности тромбоцитов донора и реципиента и используются эритроциты с остаточным содержанием тромбоцитов. Полученные данные свидетельствуют о необходимости использования минимального количества доноров и применения компонентов крови произведенных по современным методикам, что позволит повысить эффективность и безопасность гемотрансфузий, снизить риск аллосенсibilизации и финансовых затрат.

Серьезной проблемой при ТГСК в свете многократных гемотрансфузий является перегрузка железом особенно при большой β -талассемии. Опасность переизбытка железа может заключаться в токсическом действии метаболитов железа на ткани и органы, в частности лизосомы и митохондрии (Caterina B et al, 2004; Angelucci E et al, 2016; Porter JB et al, 2016). Печень является первичным органом накопления железа, что может приводить к фиброзу, а затем к циррозу. ТГСК решает проблему большой β -талассемии, но не купирует осложнения перегрузки железом, поэтому лечение должно возобновляться как можно раньше в посттрансплантационном периоде и включать кровопускание, антихелаторную терапию (Lucarelli G et al, 2001). О выраженности гемосидероза может говорить

концентрация ферритина >500 нг/мл, повышение которого, однако не является специфическим маркером запасов железа в организме, так как подвержено изменениям при воспалении и инфекции. Считается, что уровень ферритина коррелирует с повышенной смертностью после ТГСК (Armand P et al, 2007; Mahindra A et al, 2009). Trottier B.J. подвергает сомнению использование уровня ферритина как ориентира для начала антихелаторной терапии, которая в зависимости от препарата обладает нефро- (деферазирокс), гепато- (деферипрон) или ототоксичностью (дефероксамин) (Trottier BJ et al, 2013). Более точным методом оценки гемосидероза является МРТ в режиме R2 позволяющая оценить накопление железа в печени (Trottier BJ et al, 2013; Tanaka H et al, 2015). Вариантом нормы считается содержание железа в печени 0,17-1,8 мг/г сухого веса. По данным R2-МРТ перегрузка железом перед ТГСК определяется в 68% случаев. При этом уровень ферритина у пациентов без гемосидероза составил 52-2023 нг/мл (медиана 289,5 нг/мл) и 510-7137 нг/мл (медиана 1731,5 нг/мл) с гемосидерозом. Тяжелые случаи (содержание железа в печени >5 мг/г) составили 26%. По результатам исследования не было выявлено различий в общей однолетней выживаемости, безрецидивной выживаемости и посттрансплантационными осложнениями у пациентов с перегрузкой железом и без нее (Trottier BJ et al, 2013). Не вызывает сомнения необходимость проведения крупных многоцентровых исследований для определения роли ферритина и R2-МРТ в определении степени перегрузки железом. Точная диагностика позволит принять решение о целесообразности начала антихелаторной терапии и позволит оценить эффективность лечения.

Таким образом, наиболее безопасным и эффективным эритроцитсодержащим компонентом крови для пациентов, получающих лечение методом ТГСК, является эритроцитная взвесь с ресуспендирующим раствором, фильтрованная, γ - или рентген облученная. В таком случае с помощью банковской лейкофильтрации, удаётся добиться удаления 99,9% лейкоцитов и профилактировать развитие ЦМВ-инфекции у серонегативных реципиентов.

Примером соответствующего тромбоцитного концентрата могут быть тромбоциты полученные методом цитафереза, лейкофильтрованные, с добавочным раствором, γ - или рентген облученные.

В ходе проведенного нами исследования выявлен факт нерационального применения компонентов крови в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ. Обращает на себя внимание использование значительного количества тромбоцитного концентрата, восстановленного из дозы крови – 63,8% при ауто-ТГСК и 15,3% при алло-ТГСК (у паллиативной группы больных), эритроцитной массы – до 70% случаев гемотрансфузий эритроцитсодержащих компонентов крови. Указанные компоненты крови не обладают достаточной степенью иммунологической и инфекционной безопасности и являются финансово неоправданными, так как приводят к быстрому развитию аллосенсибилизации и рефрактерности к гемотрансфузиям, тем самым увеличивая количество гемотрансфузий. Альтернативными компонентами крови в большинстве случаев должны быть – тромбоцитный концентрат, полученный методом цитафереза, фильтрованный и эритроцитная взвесь с ресуспендирующим раствором, фильтрованная, которая применялась только в 8,9% случаев.

Учитывая вышесказанное, в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ при активной поддержке администрации Университета проводится работа и мероприятия по повышению качества и доступности компонентов крови. Внедрён в клиническую практику приказ ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ о «Правилах назначения компонентов крови в клиниках университета» №224 от 11.04.2013. Налажена технология заготовки тромбоцитного концентрата методом цитафереза в условиях отделения переливания крови, что позволит обеспечивать клиники Университета высококачественными компонентами крови и полностью отказаться от тромбоцитного концентрата восстановленного из дозы крови. Совместно с Фондом доноров крови проводятся мероприятия направленные на повышение популяризации донорского движения среди молодежи и донорские акции, что

привело к увеличению объёмов заготовки эритроцитсодержащих компонентов крови и снижению зависимости от сторонних медицинских организаций. Происходит обновление и оптимизация парка оборудования отделения переливания крови, что повышает производительность работы, инфекционную и иммунологическую безопасность заготавливаемых компонентов крови.

Основываясь на нормативно-правовые документы РФ в области трансфузиологии, общепринятые рекомендации по осуществлению гемотрансфузий при алло-ТГСК в зависимости от АВО-статуса, данные анализа настоящего исследования, нами определены факторы риска, позволяющие оценить потенциальную возможность развития осложнений, и разработан алгоритм заместительной гемотрансфузионной терапии, соблюдение которого позволяет минимизировать вероятность развития острых и отсроченных гемолитических осложнений при алло-ТГСК.

ВЫВОДЫ

1. АВО-несовместимость между реципиентом и донором (родственным, неродственным и гаплоидентичным), определялась в 54,6% случаев: большая – 37,8%, малая – 45,4%, комбинированная – 16,8%. 15-летняя общая выживаемость пациентов не зависела от АВО-несовместимости между пациентом и донором, решающим фактором была стадия заболевания в момент выполнения алло-ТГСК: ОВ в ремиссии – 46%, в прогрессии/рецидиве – 5%
2. АВО-статус является фактором, влияние которого особенно значимо в раннем периоде (до 100 дней) и в течение первого года после выполнения алло-ТГСК: у пациентов с лейкозами, в ремиссии заболевания негативное влияние на ОВ оказала малая АВО-несовместимость по сравнению с АВО-совместимыми донорами – 85% и 91%, соответственно, $p=0,05$
3. Выбор режима кондиционирования не оказывал влияния на 1-летнюю ОВ пациентов с острыми лейкозами, находившимися в ремиссии в момент выполнения алло-ТГСК: ОВ при МАК составила 74%, при РИК – 69% ($p=0,67$). Однако прогноз ОВ в раннем периоде (до Д+100) в случае большой АВО-несовместимости по сравнению с АВО-совместимыми ТГСК, был хуже при использовании МАК по сравнению РИК – 76% и 90%, $p=0,025$ и $p=0,59$, соответственно
4. Наличие АВО-несовместимости между реципиентом и донором не увеличивало вероятность развития острой РТПХ и хронической РТПХ у пациентов с лейкозами в ремиссии ($p=0,85$), в то время как комбинация большой АВО-несовместимости и острой РТПХ приводила к снижению 10-летней ОВ пациентов: отсутствие острой РТПХ – 40%, есть острая РТПХ – 30%, $p=0,043$
5. Наличие Rh^- ($p=0,01$) и фенотипа $ddcsee$ ($p=0,006$) пациента и Rh^- , фенотипа $ddcsee$ у донора гемопоэтических стволовых клеток ($p=0,014$), сопряжено со снижением общей однолетней выживаемости у пациентов с злокачественными

заболеваниями в ремиссии, по сравнению с Rh^+ и фенотипами DCC_{сее}, DC_{сее} у пациента и фенотипа DC_{сЕе} у донора, соответственно

6. Диагноз ($p=0,87$), статус заболевания ($p=0,69$), тип ТГСК ($p=0,26$), источник трансплантата ($p=0,28$), степень HLA-совместимости ($p=0,62$) и интенсивность режима кондиционирования ($p=0,39$) не увеличивали сроки смены группы крови, единственным фактором, негативно влиявшим на развитие химеризма по группе крови было наличие АВО-несовместимости между реципиентом и донором ($p=0,0001$), при этом степень тенденции прослеживалась последовательно – большая, комбинированная, малая АВО-несовместимость, $p=0,001$

7. Заместительная гемотрансфузионная терапия потребовалась в 92,8% случаев ТГСК, объём и продолжительность которой были выше при алло-ТГСК по сравнению с ауто-ТГСК ($p=0,0001$) и составила в среднем на одного реципиента 218 922 и 78 121 руб., соответственно. АВО-несовместимость приводила к увеличению интенсивности гемотрансфузионной терапии в общей группе пациентов при алло-ТГСК ($p=0,003$): при большой АВО-несовместимости ($p=0,001$); при малой ($p=0,006$); при комбинированной ($p=0,005$), соответственно

8. Схема мобилизации ГСК «Г-КСФ + антагонист хемокинового CXCR4-рецептора» (плериксафор) является эффективной и безопасной у пациентов «плохих мобилизаторов» с продвинутыми стадиями основного заболевания в 89,8% случаев

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При выборе аллогенного донора ГСК, отдавая первостепенное значение более высокой степени HLA-совместимости и ЦМВ-статусу пары реципиент-донор, оптимально также использовать донора совместимого по антигенам эритроцитов системы ABO и резус-фактору. Это связано с тем, что при совпадении нескольких взаимопотенцирующих факторов: МАК, ГСКК в качестве источника трансплантата, прогрессия/рецидив основного заболевания; возможно усиление негативного влияния ABO-несовместимости на течение посттрансплантационного периода. Неблагоприятные эффекты ABO-несовместимости могут реализовываться посредством развития аллосенсибилизации, увеличения частоты гемолитических осложнений и удлинения периода восстановления эритроидного ростка кроветворения. Ввиду сопоставимой эффективности МАК и РИК режимов подготовки у пациентов с острыми лейкозами в ремиссии при наличии большой ABO-несовместимости предпочтительнее применение РИК.

При проведении заместительной гемотрансфузионной терапии у пациентов с алло-ТГСК, целесообразно следовать предложенному в настоящем исследовании «Алгоритму заместительной гемотрансфузионной терапии при аутологичной и аллогенной ТГСК», который направлен на минимизацию зависимости от заместительной гемотрансфузионной терапии за счет более строгих показаний к переливанию компонентов крови и одновременно на увеличение её эффективности и безопасности.

Выбор аллогенного донора гемопоэтических стволовых клеток:

1. 10/10 HLA-совместимый
2. ЦМВ-статус:
 - а. ЦМВ-серонегативный реципиент должен иметь ЦМВ-серонегативного донора

- б. ЦМВ-серопозитивный реципиент может иметь донора как с серопозитивным, так и серонегативным ЦМВ-статусом
- 3. ABO-совместимый
- 4. Мужской пол
- 5. При Rh-несовместимости в паре реципиент/донор и отсутствии у реципиента антигена эритроцитов «с» избегать донора:
 - а. Rh⁻ с фенотипом – ddcsee, ddCsee
 - б. Rh⁺ с фенотипом – DCsee, Dcsee

Профилактика РТПХ при алло-ТГСК:

1. Применение АТГ при наличии ABO-несовместимости не оказывает положительного влияния на предотвращение гемолитических осложнений и общую выживаемость. Соответственно мы не рекомендуем принимать во внимание использование АТГ в качестве профилактики иммунных осложнений при ABO-несовместимости
2. Использование схем «циклоsporин А + метотрексат», «такролимус + метотрексат» по сравнению с комбинированными и циклофосфансодержащими схемами сопряжено со сниженной общей выживаемостью. Соответственно принять во внимание повышенный риск развития РТПХ.

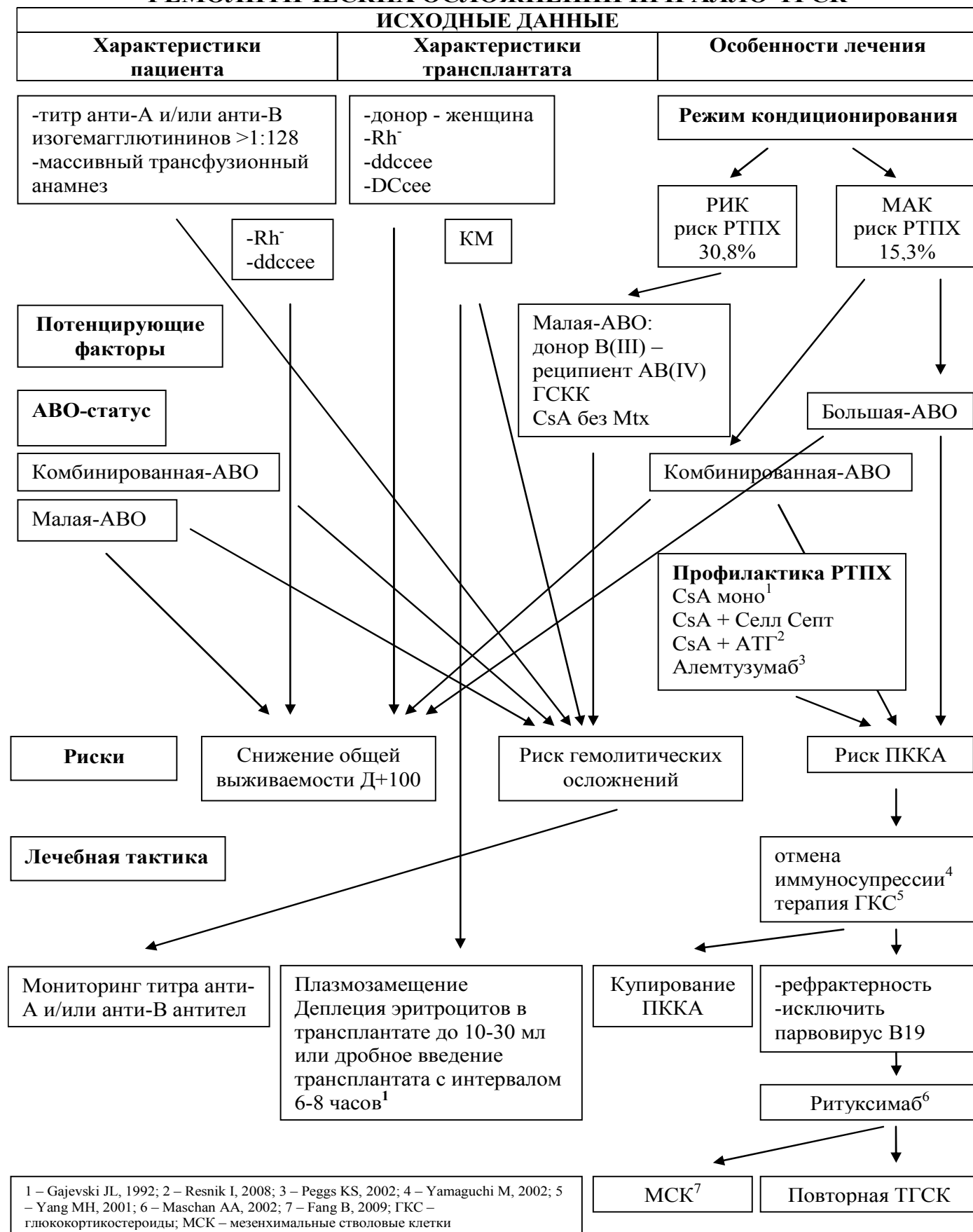
Профилактика гемолитических осложнений при алло-ТГСК:

1. Реализовывать консультативное сопровождение врачом-трансфузиологом в перитрансплантационном периоде
2. Соблюдать правила иммунологической совместимости при проведении заместительной гемотрансфузионной терапии при ABO-несовместимости согласно трёхэтапной схеме, учитывающей длительное персистирование антител реципиента, даже после смены группы крови и фенотипа эритроцитов

3. Осуществлять мониторинг уровня донорского химеризма по группе крови и фенотипу эритроцитов 1 раз в 10 суток при первых признаках приживления трансплантата
4. Применять иммунологически безопасные компоненты крови:
 - а. Эритроцитсодержащие: эритроцитарная взвесь обеднённая лейкоцитами с ресуспендирующим раствором, γ - или рентгеноблучённая, индивидуальный подбор в иммуногематологической лаборатории
 - б. Тромбоцитсодержащие: тромбоцитный концентрат полученный методом цитафереза с ресуспендирующим раствором, γ - или рентгеноблучённый
 - в. Факторы свёртывания: плазма свежемороженая, полученная методом цитафереза, вирусинактивированная или карантинизированная
5. Применять с целью профилактики ТА-РТПХ – γ или рентген облучение компонентов крови (кроме СЗП):
 - а. за 2 недели до ТГСК и во время кондиционирования вне зависимости от типа ТГСК;
 - б. при алло-ТГСК облучение компонентов крови может потребоваться неопределённо долго;
 - в. в случае ауто-ТГСК облучение компонентов крови должно выполняться не менее 3 месяцев после ТГСК (6 месяцев, если выполнялось тотальное облучение тела).
6. Мониторировать титр изогемагглютининов анти-А и анти-В IgM класса (в реакции солевой агглютинации) с Д+4 1 раз в неделю, а также IgG класса: фиксированные на поверхности эритроцитов пациента (в прямой пробе Кумбса) и циркулирующие в сыворотке (непрямая проба Кумбса) до полного исчезновения антител в течение двух последующих недель, кроме больных, зависимых от трансфузий эритроцитов.

7. В своей работе руководствоваться, разработанными на основе нормативно-правовых актов РФ, собственных данных и рекомендациях ведущих специалистов в области трансфузиологии, алгоритмами:
- а. «Факторы риска и алгоритм профилактики гемолитических осложнений при алло-ТГСК» (рисунок 53);
 - б. «Алгоритм оформления медицинской документации и проведения заместительной гемотрансфузионной терапии, на основе приказа МЗ РФ от 2 апреля 2013г. №183н» (приложение 2)
 - с. Алгоритм заместительной гемотрансфузионной терапии при аутологичной и аллогенной ТГСК (приложение 3)

ФАКТОРЫ РИСКА И АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АЛЛО-ТГСК



1 – Gajevski JL, 1992; 2 – Resnik I, 2008; 3 – Peggs KS, 2002; 4 – Yamaguchi M, 2002; 5 – Yang MH, 2001; 6 – Maschan AA, 2002; 7 – Fang B, 2009; ГКС – глюкокортикостероиды; МСК – мезенхимальные стволовые клетки

Рисунок 53. Факторы риска и алгоритм профилактики гемолитических осложнений при алло-ТГСК

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Выявление факторов влияющих на приживление трансплантата (таблица 1)

Таблица 1. TOP-лист параметров для оценки приживления трансплантата

Параметр	Candidate G ²	logworth
HLA-совместимость	64,92409033	15,10879933
источник трансплантата	34,79581243	7,05290068
вид ТГСК	25,92739915	6,4503818
режим кондиционирования	17,23117039	4,05536427
рецидив/прогрессия после ТГСК	13,27556264	3,57042829
резус-фактор пациента	5,37250829	1,68916781
восстановление нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$, сутки	7,14305074	0,91350316
восстановление тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$, сутки	7,43844508	0,8865444
группа крови пациента	4,88058146	0,88055387
восстановление тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$, сутки	7,23393643	0,87816103
ABO-несовместимость	4,84464226	0,87304864
восстановление лейкоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$, сутки	5,86669361	0,65873545
пол донора/степень родства	0,93417254	0,47653834
группа крови донора	2,22997781	0,34758766
фенотип минорных антигенов пациента	7,17457063	0,33020262
резус-фактор донора	0,40182172	0,27889047
диагноз	32,9383792	0,02772229
фенотип минорных антигенов донора	3,29001796	0,00171294

Приложение 2. Алгоритм оформления медицинской документации и проведения заместительной гемотрансфузионной терапии при аутологичной и аллогенной ТГСК, на основе приказа МЗ РФ от 2 апреля 2013г. №183н

1. В случае необходимости гемотрансфузии, оформить «информированное согласие на проведение гемотрансфузии».
2. Выбор показаний к переливанию компонентов крови осуществлять согласно «Алгоритму заместительной гемотрансфузионной терапии при ТГСК» (приложение 3)
3. Провести первичное определение группы крови и резус-фактора
4. Заполнить журнал «Первичное определение группы крови»
5. Назначить подтверждающее определение группы крови и резус-фактора в серологическую лабораторию отделения переливания крови (в бланк вписать полученную при первичном определении группу крови и резус-фактор, серию и срок годности использованных цоликлонов)
6. Полученный бланк результата группы крови и резус-фактора из серологической лаборатории:
 - 6.1. Проверить на соответствие с группой крови при первичном определении
 - 6.1.1. При несоответствии осуществить повторное определение группы крови на цоликлонах другой серии и повторно назначить исследование в серологическую лабораторию отделения переливания крови
 - 6.2. Вклеить в историю болезни на 2 странице при совпадении с первичным определением
 - 6.3. На титульной странице истории болезни вписать группу крови и резус-фактор, дату, ФИО врача определявшего группу крови и поставить подпись врача
 - 6.3.1. В случае повторной и последующих госпитализаций пациента после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от аллогенного донора, и при необходимости гемотрансфузии – выполнить следующие пункты настоящего алгоритма 1, 2, 3, 5, 6.1, 6.2, 6.3.
7. В случае плановой гемотрансфузии:
 - 7.1. получить результаты индивидуального подбора серологической лаборатории отделения переливания крови о совместимости сыворотки реципиента и эритроцитов донора

- 7.2. убедиться в наличии γ - или рентгеновского облучения компонента крови;
- 7.3. определить группу крови из гемаконтейнера и группу крови реципиента, выполнить пробу на совместимость на плоскости, по результатам которой принимается окончательное решение о возможности гемотрансфузии.
8. В случае экстренной гемотрансфузии или отсутствия индивидуального подбора крови:
- 8.1. гемотрансфузии осуществлять исходя из наличия АВО-несовместимости между донором гемопоэтических стволовых клеток и реципиентом согласно заключению трансфузиолога и/или таблице совместимости по антигенам эритроцитов системы АВО (Maziarz RT et al, 2011; O'Donghaile D et al, 2012; Booth GS et al, 2013);
- 8.2. выбрать эритроциты донора в дежурном холодильнике, ориентируясь на состояние донорского химеризма по группе крови после алло-ТГСК – I, II или III период
- 8.3. руководствоваться таблицей совместимости фенотипов резус-фактора реципиента и донора согласно Приказу Минздрава РФ «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» от 02 апреля 2013 №183н, таблица 1 – «Таблица подбора доноров крови и (или) ее компонентов, совместимых с реципиентом по Rh-Hr и Kk, при трансфузии (переливании) эритроцитсодержащих компонентов»
- 8.4. определить группу крови из гемаконтейнера и группу крови реципиента, выполнить пробу на совместимость на плоскости и в полиглюкине 33%, по результатам которых принимается окончательное решение о гемотрансфузии;
- 8.5. при наличии технической возможности, совместимый эритроцитсодержащий компонент крови подвергнуть γ - или рентгеновскому облучению в дозе 25 Гр.
9. Во время процедуры переливания компонентов крови – следовать «Алгоритму заместительной гемотрансфузионной терапии при аутологичной и аллогенной ТГСК» (приложение 3)

Приложение 3

Таблица 1. Алгоритм заместительной гемотрансфузионной терапии при аутологичной и аллогенной ТГСК

Эритроциты	Тромбоциты	СЗП
1. Показания к гемотрансфузии		
Гемоглобин <80г/л, гематокрит <25%: отсутствие анемического синдрома; Гемоглобин <90-100г/л, гематокрит <29%: анемический синдром, активное кровотечение Гемоглобин <100-110г/л, гематокрит <30%: острый коронарный синдром	Тромбоцитопения $\leq 10 \times 10^9/\text{л}$ без геморрагического синдрома Тромбоцитопения $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$ при наличии лихорадки, сепсиса, геморрагического синдрома, активного кровотечения, неконтролируемой артериальной гипертензии, тяжёлой стадии РТПХ	Коагулопатия: -МНО $\geq 1,5$ -АЧТВ ≥ 45 сек -фибриноген <0,9 г/л; Обменный плазмаферез

Продолжение таблицы 1

* -у пациентов адаптированных к более выраженной анемии – индивидуальный подход, исходя из степени выраженности анемического синдрома	*-в случае необходимости хирургического лечения, инвазивных диагностических и лечебных манипуляций – целевой уровень тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$ или исходя из клинической ситуации	
2. Взять у реципиента образец венозной крови в красную пробирку (serum clot activator) и определить групповую и резус принадлежность перед каждой гемотрансфузией. Пробирку не выбрасывать и хранить в холодильнике при $+4+6^{\circ}\text{C}$ в течение 48 часов		
3. Взять гемаконтейнер из холодильника и определить его групповую и резус принадлежность, оценить срок годности, макроскопические характеристики (отсутствие гемолиза – «лакированная кровь», сгустков)	Взять гемаконтейнер из шейкера и оценить групповую и резус принадлежность по этикетке, срок годности, макроскопические характеристики (отсутствие сгустков, хлопьев)	Взять гемаконтейнер из холодильника и оценить групповую и резус принадлежность по этикетке, срок годности, макроскопические характеристики после размораживания (отсутствие сгустков, хлопьев), цельность пакета

Сверить код индивидуального подбора с этикеткой на пакете		
4. Провести совмещение на плоскости. Отсутствие агглютинации говорит о совместимости	Совмещение на плоскости не проводится	
5. Согреть пакет в течение 20 мин при комнатной температуре	Согревание не требуется	Разморозить в плазморазмораживателе в течение 20-30 минут
6. Заполнить систему для трансфузии гемокомпонентов донорской кровью	Заполнить систему для трансфузии гемокомпонентов донорскими тромбоцитами	Заполнить систему для трансфузии гемокомпонентов донорской плазмой
При наличии 2-х или 3-х ходового центрального венозного катетера трансфузию выполнять в белый ход катетера		
7. Расчетная доза		
5-7 мл/кг Для детей меньше 30 кг: 7-10 мл/кг, но не более 15 мл/кг/сутки (при отсутствии продолжающегося кровотечения)	Для взрослых $2,0-3,0 \times 10^{11}$ Для детей меньше 30 кг: $0,5-0,7 \times 10^{11}$ на каждые 10 кг веса реципиента, но не более 10 мл/кг/сутки	10 мл/кг

	(при отсутствии продолжающегося кровотечения)	
8. Выполнить 3-х кратную биологическую пробу: однократно в/в ввести 10мл донорского гемокомпонента в течение 3,5мин – 2-3мл/мин (40-60кап). Затем – 3 минуты наблюдения. Повторить процедуру. Отсутствие реакции говорит об отрицательной биологической пробе.		
9. Во время и после трансфузии оценить диурез: цвет, количество; наличие тахикардии; одышки; болей в пояснице		
10. Использованный гемоконтейнер и красную пробирку с кровью реципиента хранить в холодильнике (+4+6С) 48 часов		
11. Заполнить журнал «Гемотрансфузии» в отделении, где выполнялась трансфузия, наклеить в него марку с гемоконтейнера, результат индивидуального подбора (для эритроцитарных компонентов), завизировать подписью врача, выполнявшего гемотрансфузию		
12. Заполнить в QMS протокол гемотрансфузии, распечатать, наклеить в него этикетку с гемоконтейнера, результат индивидуального подбора (для эритроцитарных компонентов), завизировать подписью врача, выполнявшего гемотрансфузию и вклеить в историю болезни		
13. На следующий день выполнить контроль клинического анализа крови, общего анализа мочи		

Экстренная помощь при трансфузионных осложнениях

1. Прекратить гемотрансфузию
2. Начать инфузионную терапию кристаллоидами (NaCl 0,9%, Йоностерил, растрор Рингера, Плазма-лит 148) под контролем центрального венозного давления
3. Солумедрол 3-5мг/кг в/в или Дексаметазон в/в в перерасчете на Солумедрол (60мг Солумедрола = 4мг Дексаметазона)

4. Супрастин 1,0мл в/в.

У детей согласно возрастной норме:

1-12 мес. - $\frac{1}{4}$ ампулы (5мг)

1-6 лет – $\frac{1}{2}$ ампулы (10мг)

6-14 лет – $\frac{1}{2}$ -1 ампула (10-20мг)

5. Форсированный диурез

6. Адреналин 0,1% - 1,0мл п/к.

У детей 10мкг/кг (максимально до 0,3мг)

7. Контроль анализов:

a. КОС

b. Клинический анализ крови

c. Биохимический анализ крови: билирубин и его фракции, ЛДГ, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины

d. Общий анализ мочи

e. Непрямая и прямая реакция Кумбса (на следующие сутки)

8. Поставить в известность заведующего отделением и заведующего ОПК
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА – апластическая анемия

АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия

Алло-ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от аллогенного донора

АТГ – антитимоцитарный глобулин

Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Гапло-ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора

Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

ГСК – гемопоэтические стволовые клетки

ГСКК – гемопоэтические стволовые клетки крови

КМ – костный мозг

ЛХ – лимфома Ходжкина

МАК – миелоаблативный режим кондиционирования

МДС – миелодиспластический синдром

ММ – множественная миелома

МСК – мезенхимальные стволовые клетки

НХЛ – неходжкинская лимфома

Общее число ЯСК – общее число ядродержащих клеток

ОВ – общая выживаемость

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз

ПК – пуповинная кровь

ПККА – парциальная красноклеточная аплазия

ПМФ – первичный миелофиброз

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РИК – немиелоаблативный режим кондиционирования

РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»

СЗП – свежесзамороженная плазма

СЮ – саркома Юинга

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ТА-РТПХ – трансфузионно-ассоциированная реакция «трансплантат против хозяина»

ХМЛ – хронический миелолейкоз

ХМПЗ – хроническое миелопролиферативное заболевание

ХЛЛ – хронический лимфолейкоз

ЦВМ-инфекция – цитомегаловирусная инфекция

ЭДТА – этилендиаминтетраацетат

ЭР – эритроцитсодержащие компоненты крови

ЮММЛ – ювенильный миеломоноцитарный лейкоз

BMDS – «Bone Marrow Donor Search», российская платформа для поиска доноров костного мозга в реальном времени

BMDW – «Bone Marrow Donors Worldwide», международный регистр доноров костного мозга

CIBMTR – Center for International Blood and Marrow Research, международный центр исследования крови и костного мозга

EBMT – European Group for Bone Marrow Transplantation, Европейская группа по трансплантации костного мозга

HPA – human platelet antigen, человеческий лейкоцитарный антиген

HLA – human leukocyte antigen, человеческий лейкоцитарный антиген

Ig – immunoglobulin, иммуноглобулин

MHC – major histocompatibility complex, большой комплекс гистосовместимости

mTOR – mammalian target of rapamycin, мишень рапамицина у млекопитающих

Off-label – использование лекарственных средств по показаниям, не утверждённым государственным регулирующим органом

Poor mobilizer – «плохой мобилизатор» гемопоэтических стволовых клеток

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Австрийское общество клинического питания / Рекомендации по парентеральному и энтеральному питанию для взрослых. – 2003. – С.37-57.
2. Александрович, Ю.С. Диагностика и коррекция нарушений гемостаза в педиатрической интенсивной терапии: пособие для врачей / Ю.С. Александрович // СПб.: Типография «Адмирал». – 2012. – 91 с.
3. Алянский, А.Л. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой / А.Л. Алянский, О.А. Макаренко, Н.Е. Иванова, А.А. Головачёва, Е.В. Кузьмич, М.А. Кучер, Е.В. Бабенко, М.А. Эстрина, А.А. Витрищак, О.В. Паина, А.Л. Петрова, Д.Э. Певцов, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – Т.3, №2. – С.68-74.
4. Афанасьев, Б.В. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская, А.Л. Алянский, О.В. Паина, А.С. Боровкова, Е.В. Кузьмич, Т.А. Быкова, Р.В. Деев, А.А. Исаев // Росс. Журнал детской гематологии и онкологии. – 2016. – Т.3, №3. – С.30-36.
5. Афанасьев, Б.В. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы / Б.В. Афанасьев, Л.С. Зубаровская, И.С.Моисеев // Росс. Журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т.2, №2. – С.28-42.
6. Багге, Д.А. Медико-экономические аспекты применения метода трансплантации гемопоэтических клеток: Автореф. дисс. ... к-та мед. наук / Д.А. Багге – 2008. – 26 с.
7. Балашов, Д.Н. Особенности проведения трансфузионной терапии у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор

- литературы / Д.Н. Балашов, П.Е. Трахтман // Онкогематология. – 2013. – №3. – Р.42-47.
8. Блау, О.В. Химеризм после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Блау О.В. // Клиническая онкогематология. – 2013. – Т.6, №1. – С.34-39.
9. Бубнова, Л.Н. Регистры доноров гемопоэтических стволовых клеток / Л.Н. Бубнова, И.Е. Павлова, Т.В. Глазанова, О.Е. Розанова, Е.В. Беляева, Ж.В. Чубукина, А.В. Чечеткин // Биомедицинский журнал Medline.ru. – 2015. – Т.16. – С.751-758.
10. Будчанов, Ю.И. Трансплантационная иммунология / Учебно-методическое пособие для студентов // Сост. Ю.И. Будчанов. – Тверь: 2012. – 36 с.
11. Бурцев, А.А. Особенности трансплантации аллогенного костного мозга от доноров, отличающихся по антигенам системы АВО и резуса: Автореф. дисс. ... к-та мед. наук / А.А. Бурцев – 2006. – 29 с.
12. Головкина, Л.Л. Иммунологическое обеспечение трансфузий эритроцитсодержащих сред в клиниках гематологического научного центра / Л.Л. Головкина, Р.С. Каландаров, А.Г. Стремоухова, В.В. Журавлев // Вестник гематологии. – 2013. – Т.Х, №4. – С.31-32.
13. Головченко, Р.А. Особенности посттрансплантационного периода у больных гемобластозами при использовании миелоаблативных и немиелоаблативных режимов кондиционирования: Автореф. дисс. ... к-та мед. наук / Р.А. Головченко – 2005. – 24 с.
14. Голощапов, О.В. Фатальная посттрансфузионная реакция трансплантат против хозяина у пациента после аортокоронарного шунтирования (клиническое наблюдение) / О.В. Голощапов, М.А. Эстрина, Н.Е. Иванова, И.М. Бархатов, А.Д. Кулагин, С.Н. Бондаренко, И.С. Моисеев, И.В. Шлык, Ю.С. Полушин, Б.В. Афанасьев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т.13, №5. – С.50-57.

15. Жибурт, Е.Б. Трансфузиология: учебник / Е.Б. Жибурт // СПб: Питер. – 2002. – 736 с.
16. Зубаровская, Л.С. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток / Л.С. Зубаровская, Л.М. Фрегатова, Б.В. Афанасьев. В кн.: Клиническая онкогематология. Под ред. М. А. Волковой // М.: Медицина. – 2007. – С.912– 962.
17. Карпова, О.В. Сравнительная характеристика методов заготовки и клинического применения аферезных концентратов тромбоцитов с использованием добавочного раствора / О.В. Карпова, И.В. Образцов, П.Е. Трахтман, А.А. Игнатова, М.А. Пантелеев, С.А. Румянцев // Онкогематология. – 2015. – Том 10, №2. – С.63-68.
18. Кирьянова, Г.Ю. Лейкоредукция гемокомпонентов как метод профилактики трансмиссии лейкоцитассоциированных инфекций / Г.Ю. Кирьянова, С.Д. Волкова, Е.И. Кайтанджан, В.В. Бурылев // Вестник гематологии. – 2013. – Т.Х, №4. – С.31-32.
19. Кузьмич Е.В. Влияние несоответствия HLA аллелей I и II класса донора и реципиента на исход аллогенных неродственных трансплантаций костного мозга: Автореф. дисс. ... к-та мед. наук / Е.В. Кузьмич – 2015. – 23 с.
20. Кучер, М.А. Роль энтерального и парентерального питания при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых и подростков: Автореф. дисс. ... к-та мед. наук / М.А. Кучер – 2011. – 22 с.
21. Мелкова, К.Н. Смешанный химеризм после аллогенной трансплантации костного мозга: собственные клинические наблюдения / К.Н. Мелкова, Н.В. Горбунова, Т.З. Чернявская // Клиническая онкогематология. – 2013. – Т.6, №1. – С.40-44.
22. Минеева, Н.В. Частота выявления антиэритроцитарных, антилейкоцитарных, антитромбоцитарных аллоантител у больных гематологическими заболеваниями / Н.В. Минеева, С.В. Гавровская, И.И. Кробинец, И.А. Пашкова, Н.Н. Бодрова, Е. А. Сысоева // Онкогематология. – 2013. – №4. – С.13-17.

23. Мойсюк, Я.Г. Первый отечественный опыт применения иммуноадсорбции при АВ0-несовместимой трансплантации почки от живого родственного донора / Я.Г. Мойсюк, А.И. Сушков, И.В. Пулькова, В.Ю. Абрамов, А.Г. Куприянова, Б.Н. Морозов, А.К. Порунова, Н.П. Образцова, И.Ю. Адамова, С.В. Готье // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т.ХІІІ, №4. – С.6-18.
24. Национальное гематологическое общество. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых / ІІ Конгресс гематологов России. – 2014.
25. Огородникова, М.Д. Оптимизация гемотрансфузионной терапии в онкогематологии с использованием физико-химических методов обработки тромбоконцентратов: Автореф. дисс. ... к-та мед. наук / М.Д. Огородникова – 2012. – 26 с.
26. Паровичникова, Е.Н. Трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток как поздняя высокодозная консолидация у взрослых больных острыми Т-лимфобластными лейкозами: результаты российского многоцентрового исследования / Е.Н. Паровичникова, Л.А. Кузьмина, Л.П. Менделеева, Г.А. Клясова, В.В. Троицкая, А.Н. Соколов и др. // Терапевтический архив. – 2015. – №7. – С.15-25.
27. Потапнев, М.П. Инфекционная безопасность донорской крови: проблемы и решения / М.П. Потапнев, В.Ф. Еремін // Гематология и трансфузиология. – 2013. – Т.58, №3. – С.49-56.
28. Приказ Минздрава РФ «Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови» от 25 ноября 2002г. №363 / <http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-rf-ot-25112002-n-363> (дата обращения 29.08.2017)
29. Приказ Минздрава РФ «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов» от 02 апреля 2013 №183н / Российская газета, Федеральный выпуск №6166 (190), 2013 – 28 августа. – Полоса №20 // <https://rg.ru/2013/08/28/donory-dok.html> (дата обращения 29.08.2017)

30. Приказ Российской ассоциации трансфузиологов «Об утверждении Правил назначения компонентов крови» от 03.09.2007 №10 // <http://www.transfusion.ru/2007/09-04-1.html> (дата обращения 29.08.2017)
31. Румянцев, А.Г. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии: Руководство для врачей / А.Г. Румянцев, В.А. Аграненко // М.: МАКС Пресс. – 2002. – 644 с.
32. Румянцев, А.Г. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: руководство для врачей / А.Г. Румянцев, А.А. Масчан // М.: Медицинское информационное агентство. – 2003. – 912 с.: ил.
33. Савченко, В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / В.Г. Савченко // М.: Практика. – 2012. – 1056 с.
34. Сидоркевич, С.В. Трансфузионное сопровождение трансплантаций стволовых гемопоэтических клеток онкогематологическим больным / С.В. Сидоркевич, О.В. Акимова, Г.И. Петренко, М.В. Беляков, М.В. Мартынова, А.А. Колесов, Е.С. Черникова, И.В. Савичева // Трансфузиология. – 2014. – Т.15, №2. – С.93-94.
35. Фрегатова, Л.М. Трансфузиологические аспекты трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови у онкологических и гематологических больных: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Л.М. Фрегатова – 1998. – 48 с.
36. Чечёткин, А.В. Совершенствование технологий заготовки эритроцитных компонентов в службе крови Российской Федерации / А.В. Чечёткин, А.Б. Макеев, В.Е. Солдатенков, М.Ш. Григорьян // Медицина экстремальных ситуаций. – 2013. – №3. – С.63-69.
37. Шабалин, В.Н. Клиническая иммуногематология / В.Н. Шабалин, Л.Д. Серова // Л.: Медицина, 1988. – 312 с.
38. Ahmed, I. The incidence of autoimmune hemolytic anemia in pediatric hematopoietic stem cell recipients post first and second hematopoietic stem cell

- transplant / I. Ahmed, J. Teruya, C. Murray-Krezan, R. Krance // *Pediatr Transplant.* – 2015. – Vol.19, №4. – P.391–398.
39. Ahn, Y.S. Efficacy of danazol in hematologic disorders / Y.S. Ahn // *Acta Haematol.* – 1990. – Vol.84. – P.122-129.
40. Angelucci, E. Management of iron overload before, during, and after hematopoietic stem cell transplantation / E. Angelucci, F. Pilo // *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 2016. – Vol.1368. – P.115-121.
41. Apperley, J. Haematopoietic stem cell transplantation / J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, A. Gratwohl, T. Masszi // *The EBMT handbook revised edition.* – 2008. – P.165–171.
42. Armand, P. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation / P. Armand, H.T. Kim, C.S. Cutler, V.T. Ho, J. Koreth, E.P. Alyea, R.J. Soiffer, J.H. Antin // *Blood.* – 2007. – Vol.109, №10. – P.4586-4588.
43. Atay, D. Is ABO mismatch another risk factor for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric thalassemic patients? / D. Atay, F. Erbey, A. Akcay, G. Ozturk // *Pediatr Transplant.* – 2015. – Vol.19, №6. – P.645-51.
44. AuBuchon, J.P. Update on the status of pathogen inactivation methods / J.P. AuBuchon // *ISBT Science Series.* – 2011. – Vol.6, №1. – P.181-8.
45. Aung, F.N. Incidence and natural history of pure red cell aplasia in major ABO-mismatched haematopoietic cell transplantation / F.N. Aung, B. Lichtiger, R. Bassett, et al. // *Br J Haematol.* – 2013. – Vol.160, №6. – P.798–805.
46. Bacigalupo, A. ABO compatibility and acute graft versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation / A. Bacigalupo, M.T. Van Lint, D. Occhini, M. Margiocco, G. Ferrari, P.A. Pittaluga, F. Frassoni, J. Peralvo, G. Lercali, F. Carubia, A.M. Marmont // *Transplantation.* – 1988. – Vol.45. – P.1091–1094.

47. Baldomero, H. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years / H. Baldomero, M. Gratwohl, A. Gratwohl, A. Tichelli, D. Niederwieser, A. Madrigal, K. Frauendorfer // Bone Marrow Transplantation. – 2011. – Vol.46. – P.485–501.
48. Ballen, K.K. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond / K.K. Ballen, E. Gluckman, H.E. Broxmeyer // Blood. – 2013. – №122. – P.491-498.
49. Barge, A.J. Antibody-mediated marrow failure after allogeneic bone marrow transplantation / A.J. Barge, G. Johnson, R. Witherspoon, B. Torok-Storb // Blood. – 1989. – Vol.74. – P.1477-1480.
50. Baumgartner, A. Revising nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation – a systematic review / A. Baumgartner, A. Bargetzi, N. Zueger, M. Bargetzi, M. Medinger, L. Bounoure, F. Gomes, Z. Stanga, B. Mueller, P. Schuetz // Bone Marrow Transplantation. – 2017. – Vol.52, №3 – P.506-513.
51. Bearman, S.I. Toxicity of drugs used in stem cell transplantation regimens / In: K. Atkinson, ed. / Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation // Boston, MA: Cambridge University Press – 2000. – P.829.
52. Benjamin, R.J. Prolonged erythroid aplasia after major ABO-mismatched transplantation for chronic myelogenous leukemia / R.J. Benjamin, J.M. Connors, S. McGurk, W.H. Churchill, J.H. Antin // Biol Blood Marrow Transplant. – 1998. – Vol.4. – P.151–156.
53. Benjamin, R.J. ABO incompatibility as an adverse risk factor for survival after allogeneic bone marrow transplantation / R.J. Benjamin, S. McGurk, M.S. Ralston, W.H. Churchill, J.H. Antin // Transfusion. – 1999. – Vol.39. – P.179–187.
54. Bensinger, W.I. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers / W.I. Bensinger, P.J. Martin, B. Storer, R. Clift, S.J. Forman, R. Negrin, A. Kashyap, M.E. Flowers, K. Lilleby, T.R. Chauncey, R. Storb, F.R. Appelbaum // N Engl J Med. – 2001. – Vol.344. – P.175-181.
55. Bernstein, S.H. A multicenter study of platelet recovery and utilization in patients after myeloablative therapy and hematopoietic stem cell transplantation / S.H.

- Bernstein, A.P. Nademanee, J.M. Vose et al // *Blood*. – 1998. – Vol.91, №9. – P.3509–17.
56. Berrevoets, M.A.H. A patient with pure red cell aplasia after allogeneic stem-cell transplantation / M.A.H. Berrevoets, R.S. van der Post, N. Schaap // *The Netherlands Journal of Medicine*. – 2013. – Vol.71, №7. – P.370-374.
57. Blin, N. Impact of donor-recipient major ABO mismatch on allogeneic transplantation outcome according to stem cell source / N. Blin, R. Traineau, S. Houssin, R. Peffault de Latour, A. Petropoulou, M. Robin, J. Larghero, P. Ribaud, G. Socie // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2010. – Vol.16. – P.1315-1323.
58. Bock, M. Platelet concentrates derived from buffy coat and apheresis: biochemical and functional differences / M. Bock, S. Rotrig, D. Kunz, G. Lutze, M.U. Heim // *Transfus Med*. – 2002. – Vol.12. – P.317–24.
59. Bolan, C.D. Massive immune haemolysis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility / C.D. Bolan, R.W. Childs, J.L. Procter, A.J. Barrett, S.F. Leitman // *Br J Haematol*. – 2001. – Vol.112. – P.787-795.
60. Bolan, C.D. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation / C.D. Bolan, S.F. Leitman, L.M. Griffith, R.A. Wesley, J.L. Procter, D.F. Stroncek, A.J. Barrett, R.W. Childs // *Blood*. – 2001. – Vol.98. – P.1687–1694.
61. Booth, G.S. Clinical guide to ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation / G.S. Booth, E.A. Gehrie, C.D. Bolan, B.N. Savani // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2013. – Vol.13. – P.1152-1158.
62. Brand, A. Immunological complications of blood transfusions / A. Brand // *Presse Med*. – 2016. – <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2016.06.024> (дата обращения 04.09.2017).
63. Broxmeyer, H.E. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem progenitor cells / H.E. Broxmeyer, G.W. Douglas, G. Hangoc, S. Cooper, J. Bard, D. English, M. Arny, L. Thomas, E.A. Boyse // *PNAS*. – 1989. – Vol.86. – P.3828-3832.

64. Buckner, C.D. ABO-incompatible marrow transplants / C.D. Buckner, R.A. Clift, J.E. Sanders, B. Williams, M. Gray, R. Storb, E.D. Thomas // *Transplantation*. – 1978. – Vol.26. – P.233-238.
65. Canaani, J. ABO incompatibility in mismatched unrelated donor allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: A report from the acute leukemia working party of the EBMT / J. Canaani, B.N. Savani, M. Labopin, M. Michallet, C. Craddock, et al // *AJH*. – 2017. – P.1-8.
66. Canaani, J. Impact of ABO incompatibility on patients' outcome after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT / J. Canaani, B.N. Savani, M. Labopin, X. Huang, F. Ciceri, W. Arcese, J. Tischler, Y. Koc, B. Bruno, Z. Gulbas, D. Blaise, J. Maertens, G. Ehninger, M. Mohty, A. Nagler // *Haematologica*. – 2017. – Vol.102, №6. P.1066-1074.
67. Cancelas, J.A. In vivo viability of stored red blood cells derived from riboflavin plus ultraviolet light-treated whole blood / J.A. Cancelas, N. Rugg, D. Fletcher, P.G. Pratt, D.N. Worsham, S.K. Dunn, S. Marschner, H.L. Reddy, R.P. Goodrich // *Transfusion*. – 2011. – Vol.51, №7. – P.1460-8.
68. Caterina, B. Thalassemia and related disorders / B. Caterina, G. Pignatti // In: P.G. John, F. John, editors /// *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11ed: LWW. – 2004. – P.1319-1365.
69. Champlin, R.E. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation / R.E. Champlin, N. Schmitz, M.M. Horowitz, et al // *IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) / Blood*. – 2000 – Vol.95. – P.3996-4003.
70. Choi, C.M. Thrombotic microangiopathy in haematopoietic stem cell transplantation / C.M. Choi, A.H. Schmaier, M.R. Snell, H.M. Lazarus // *Drugs*. – 2009. – Vol.69, №2. – P.183-198.

71. Cohn, C.S. Transfusion support issues in hematopoietic stem cell transplantation / C.S. Cohn // *Cancer Control*. – 2015 – Vol.22. – P.52–59.
72. Cooling, L.W. Determinants of ABH expression on human blood platelets / L.W. Cooling, K. Kelly, J. Barton, D. Hwang, T.A.W. Koerner, J.D. Olson // *Blood*. – 2005. – Vol.105. – P.3356–3364.
73. Corcione, A. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions / A. Corcione, F. Benvenuto, E. Ferretti, D. Giunti, V. Cappiello, F. Cazzanti, M. Risso, F. Gualandi, G.L. Mancardi, V. Pistoia, A. Uccelli // *Blood*. – 2006. – Vol.107. – P.367–372.
74. Council of Europe, guide to the preparation, use and quality – assurance of blood components / 17 th edition, Council of Europe Press, Strasbourg, France. – 2013. – P.335.
75. Crosskell, M. Basic cell therapy manufacturing procedures / In: E.M. Areman, K. Loper, editors. *Cellular therapy, principles, methods and regulations* // Bethesda (MD): American Association of Blood Banks Press. – 2009. – P.202-329.
76. Damodar, S. Donor-to-recipient ABO mismatch does not impact outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation regardless of graft source // S. Damodar, R. Shanley, M. MacMillan, C. Ustun, D. Weisdorf // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2017. – Vol.23. – P.795-804.
77. Daniel-Johnson, J. How do I approach ABO-incompatible hematopoietic progenitor cell transplantation? / J. Daniel-Johnson, J. Schwartz // *Transfusion*. – 2011. – Vol.51. – P.1143-1149.
78. Daniels, G. The molecular genetics of blood group polymorphism / G. Daniels // *Hum Genet*. – 2009. – Vol.126– P.729-742.
79. Dellacasa, C.M. Efficacy of plasmapheresis for the treatment of pure red blood cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation / Dellacasa C.M., S. D'Ardia., B. Allione, S. Aydin, V. Tassi, T. Francisci, C. Pecoraro, A. Busca // *Transfusion*. – 2015. – Vol.55, №12. – P.2979-82.

80. Dessypris, E.N. Pure red cell aplasia / In: R. Hoffman E.J. Jr. Benz, S.J. Shattil, B. Furie, H.J. Cohen, L.E. Silberstein, et al., eds. // Hematology, basic principles and practice, 3-rd ed., New York: Churchill Livingstone. – 2000. – P.342-354.
81. Di Persio, J.F. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma / J.F. Di Persio, I.N. Micallef, P.J. Stiff, B.J. Bolwell, R.T. Maziarz, E. Jacobsen, A. Nademanee, J. McCarty, G. Bridger, G. Calandra // J Clin Oncol. – 2009. – V1.27. – P.4767-73.
82. Di Persio, J.F. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma / J.F. Di Persio, E.A. Stadtmauer, A. Nademanee, I.N. Micallef, P.J. Stiff, J.L. Kaufman, R.T. Maziarz, C. Hosing, S. Früehauf, M. Horwitz, D. Cooper, G. Bridger, G. Calandra // Blood. – 2009. – Vol.113. – P.5720–5726.
83. Drobyski, W.R. Autoimmune hemolytic anemia following T cell depleted allogeneic bone marrow transplantation / W.R. Drobyski, J. Potluri, D. Sauer, J.L. Gottschall // Bone Marrow Transplant. – 1996. – Vol.17. – P.1093-1099.
84. Duong, H.K. Peripheral blood progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: Guidelines from the American Society for blood and marrow transplantation / H.K. Duong, B.N. Savani, E. Copelan, S. Devine, L.J. Costa, J.R. Wingard, P. Shaughnessy, N. Majhail, M.A. Perales, C.S. Cutler, W. Bensinger, M.R. Litzow, M. Mohty, R.E. Champlin, H. Leather, S. Giralt, P.A. Carpenter // Biol Blood Marrow Transplant. – 2014. – Vol.20. – P.1262-1273.
85. Eiz-Vesper, B. ABO-glycosyltransferases as potential source of minor histocompatibility antigens in allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation / B. Eiz-Vesper, A. Seltsam, R. Blasczyk // Transfusion. – 2005. – Vol.45. – P.960–968.
86. Erker, C.G. The influence of blood group differences in allogeneic hematopoietic peripheral blood progenitor cell transplantation / C.G. Erker, M.B. Steins, R.J. Fischer,

- J. Kienast, W.E. Berdel, W. Sibrowski, U. Cassens // *Transfusion*. – 2005. – Vol.45. – P.1382-1390.
87. Fang, B. Mesenchymal stem cells for the treatment of refractory pure red cell aplasia after major ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation / B. Fang, Y. Song, N. Li, J. Li, Q. Han, R.C. Zhao // *Ann Hematol*. – 2009. – Vol.88. – P.261-266.
88. Filipovich, A.H. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report / A.H. Filipovich, D. Weisdorf, S. Pavletic, et al // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2005. – Vol.11. – P.945-955.
89. Flomenberg, N. The use of AMD3100 plus G-CSF for autologous hematopoietic progenitor cell mobilization is superior to G-CSF alone / N. Flomenberg, S.M. Devine, J.F. Di Persio, et al. // *Blood*. – 2005. – Vol.106. – P.1867-74.
90. Flores, G. Efficacy of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune hemolytic anemia: results in 73 patients / G. Flores, C. Cunningham-Rundles, A.C. Newland, J.B. Bussel // *Am J Hematol*. – 1993. – Vol.44. – P.237-242.
91. Forman S.J. Thomas' hematopoietic stem cell transplantation, 5-th ed. / S.J. Forman, R.S. Negrin, J.H. Antin, F.R. Appelbaum // Wiley Blackwell – 2016. – P.1342.
92. Fricker, S.P. Physiology and pharmacology of plerixafor / S.P. Fricker // *Transfus Med Hemother*. – 2013. – Vol.40. – P.237–245.
93. Gajewski, J.L. A review of transfusion practice before, during, and after hematopoietic progenitor cell transplantation / J.L. Gajewski. V.V. Johnson, S.G. Sandler, A. Sayegh, T.R. Klumpp // *Blood*. – 2008. – Vol.112, №12. – P.3036-3047.
94. Gajewski, J.L. Blood and marrow transplantation / J.L. Gajewski, Y. Ma, C. Ippoliti // In: T.L. Simon, W.H. Dzik, E.L. Snyder, C.P. Stowell, R.G. Strauss, editors. Rossi's principles of transfusion medicine. 3rd ed /// Philadelphia (PA): Lippincott Williams and Wilkins. – 2002. – P. 559.

95. Gajewski, J.L. Hemolysis of transfusion group O red blood cells in minor ABO-incompatible unrelated donor bone marrow transplants in patients receiving cyclosporine without post-transplant methotrexate / J.L. Gajewski, L.D. Petz, L. Calhoun, S. O'Rourke, E.M. Landaw, N.R. Lyddane, L.A. Hunt, G.J. Schiller, W.G. Ho, R.E. Champlin // *Blood*. – 1992. – Vol.79. – P.3076–3085.
96. Gehrie, E.A. Blood group A antigen expression on cardiac endothelium is highly individualized: Possible implications for transplantation / E.A. Gehrie, J.M. Cates, H. Nian, S.J. Olson, P.P. Young // *Carvasc Pathol*. – 2013. – Vol.22. – P.251-256.
97. Goldman, J. ABO incompatibility between donor and recipient and clinical outcomes in allogeneic stem cell transplantation / J. Goldman, J. Liesveld, D. Nichols, J. Heal, N. Blumberg // *Leuk Res*. – 2003. – Vol.27. – P.489–491.
98. Gratwohl, A. The EBMT activity survey 2008: impact of team size, team density and new trends / A. Gratwohl, H. Baldomero, A. Schwendener, M. Gratwohl, J. Apperley, K. Frauendorfer, D. Niederwieser // *Bone Marrow Transplantation*. – 2011. – №46. – P.174-191.
99. Gratwohl, A. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective / A. Gratwohl, H. Baldomero, M. Aljurf, et al // *JAMA*. – 2010. – Vol.303, №16. – P.1617-1624.
100. Griffith, L.M. Persistence of recipient plasma cells and anti-donor isohemagglutinins in patients with delayed donor erythropoiesis after major ABO incompatible nonmyeloablative haematopoietic cell transplantation / L.M. Griffith, J.P. McCoy, C.D. Bolan, D.F. Stroncek, A.C. Pickett, G.F. Linton, A. Lundqvist, R. Srinivasan, S.F. Leitman, R.W. Childs // *Br J Haematol*. – 2005. – Vol.128. – P.668-675.
101. Gutiérrez-Aguirre, C.H. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning in an outpatient setting in ABO-incompatible patients: are survival and graft-versus-host disease different? / C.H. Gutiérrez-Aguirre, A. Gómez-De-León, J. Alatorre-Ricardo, O.G. Cantu-Rodriguez, O. Gonzalez-Llano, J.C. Jaime-Perez, C. Mancias-Guerra, J.A. Flores-Jimenez, D. Gomez-Almaguer // *Transfusion*. – 2014. – Vol.54, №5. – P.1269-77.

102. Han, X. Predictive factors for inadequate stem cell mobilization in Chinese patients with NHL and HL: 14-year experience of a single-center study / X. Han // *J Clin Apher.* – 2012. – №27. – P.64-74.
103. Hartmann, T. Additional plerixafor to granulocyte colony-stimulating factors for haematopoietic stem cell mobilisation for autologous transplantation in people with malignant lymphoma or multiple myeloma / T. Hartmann, K. Hübel, I. Monsef, A. Engert, N. Skoetz // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Issue 10. – Art.№ CD010615.
104. Hayashi, H. Transfusion-associated graft-versus-host disease caused by leucocyte-filtered stored blood / H. Hayashi, T. Nishiuchi, H. Tamura, K. Takeda // *Anesthesiology.* – 1993. – Vol.79. – P.1419-1421.
105. Hefazi, M. ABO blood group incompatibility as an adverse risk factor for outcomes in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia undergoing HLA-matched peripheral blood hematopoietic cell transplantation after reduced-intensity conditioning / M. Hefazi, M. Litzow, W. Hogan, D. Gastineau, E. Jacob, M. Damraj, S. Hashmi, A. Al-Kali, M.M. Patnaik // *Transfusion.* – 2016. – Vol.56, №2. – P.518-527.
106. Helbig, G. Successful treatment of pure red cell aplasia with repeated, low doses of rituximab in two patients after ABO-incompatible allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia / G. Helbig, B. Stella-Holowiecka, M. Krawczyk-Kulis, J. Wojnar, M. Markiewicz, M. Wojciechowska-Sadus // *Haematologica.* – 2005. – Vol.90. – P.33.
107. Hirokawa, M. Efficacy and long-term outcome of treatment for pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation from major ABO-incompatible donors / M. Hirokawa, T. Fukuda, K. Ohashi, M. Hidaka, T. Ichinohe, K. Iwato, H. Kanamori, M. Murata, T. Sakura, M. Imamura, S. Adachi, R. Suzuki, Y. Morishima, H. Sakamaki // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2013. – Vol.19. – P.1026-1032.
108. Hoffman, P.C. Immune hemolytic anemia – selected topics / P.C. Hoffman // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* – 2009. – P.80-86.

109. Hows, J. Donor-derived red blood cell antibodies and immune hemolysis after allogeneic bone marrow transplantation / J. Hows, K. Beddow, E. Gordon-Smith, et al // *Blood*. – 1986. – Vol.67. – P.177–81.
110. Inamoto, Y. Incidence, risk factors, and outcomes of sclerosis in patients with chronic graft-versus-host disease / Y. Inamoto, B.E. Storer, E.W. Petersdorf, J.L. Nelson, S.J. Lee, P.A. Carpenter, B.M. Sandmaier, J.A. Hansen, P.J. Martin, M.E. Flowers // *Blood*. – 2013. – Vol.121. – P.5098-5103.
111. Jagasia, M. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation / M. Jagasia, M. Arora, M.E.D. Flowers, et al. // *Blood*. – 2012. – Vol.119. – P.296-307.
112. Jagasia, M.H. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report / M.H. Jagasia, H.T. Greinix, M. Arora, et al. // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2015. – Vol.21, №3. – P.389-401.
113. Jansen, J. Slow platelet recovery after PBPC transplantation from unrelated donors / J. Jansen, S.G. Hanks, L.P. Akard, J.A. Morgan, P.L. Nolan, M.J. Dugan, M. I. Reeves, J.M. Thompson // *Bone Marrow Transplant*. – 2009. – Vol.43, №6 – P.499-505.
114. Jantunen, E. Mobilization strategies in hard-to-mobilize patients with lymphoid malignancies / E. Jantunen, G. Kvalheim // *Eur J Haematol*. – 2010. – Vol.85. – P.463–71.
115. Jung, S. Successful treatment of pure red cell aplasia with rituximab in patients after ABO-compatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / S. Jung, J. Ahn, D. Yang, J. Lee // *Case Rep Oncol*. – 2012. – Vol.5. – P.110–113.
116. Kanda, Y. Impact of stem cell source and conditioning regimen on erythrocyte recovery kinetics after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an ABO-incompatible donor / Y. Kanda, R. Tanosaki, K. Nakai, T. Saito, M. Ohnishi, H. Niiya, A. Chizuka, K. Yakushijin, N. Urahama, K. Ueda, K. Iijima, T. Ando, H. Matsubara, M. Kami // *Br J Haematol*. – 2002. – Vol.118. – P.128–131.

117. Kean, L.S. Significant mobilization of both conventional and regulatory T cells with AMD3100 / L.S. Kean, S. Sen, O. Onabajo, K. Singh, J. Robertson, L. Stempora, A.C. Bonifacino, M.E. Metzger, D.E.L. Promislow, J.J. Mattapallil, R.E. Donahueet // *Blood*. – 2011. – Vol.118. – P.6580-6590.
118. Khan, F. Subcutaneous bortezomib is highly effective for pure red cell aplasia after ABO-incompatible haematopoietic stem cell transplantation / F. Khan, M.A. Linden, N.D. Zantek, G.M. Vercellotti // *Transfus Med*. – 2014. – Vol.24, №3. – P.187–188.
119. Kim, J.G. Impact of ABO incompatibility on outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation / J.G. Kim, S.K. Sohn, D.H. Kim, J.H. Baek, K.B. Lee, W.S. Min, C.C. Kim, M.H. Lee, J.J. Lee, I.J. Chung, H.J. Kim, J.W. Lee // *Bone Marrow Transplant*. – 2005. – Vol.35. – P.489-495.
120. Kimura, F. Impact of AB0-blood group incompatibility on the outcome of recipients of bone marrow transplants from unrelated donors in the Japan Marrow Donor Program / F. Kimura, K. Sato, S. Kobayashi, I. Takashi, S. Hiroshi, O. Shinichiro, M. Koichi, M. Shinichiro, A. Hideki, H. Makoto, O. Hitoshi, A. Hiroshi, M. Kazuo // *Haematologica*. – 2008. – Vol.93. – P.1686–1693.
121. Kleinbaum, D.G. Survival Analysis / D.G. Kleinbaum, M. Klein // *A Self-Learning Text. Second Edition*, Springer Science+Business Media, Inc. – 2005.
122. Klumpp, T.R. Immunohematologic complications of bone marrow transplantation / T.R. Klumpp // *Bone Marrow Transplant*. – 1991. – Vol.8. – P.159-170.
123. Klumpp, T.R. Factors associated with response to platelet transfusion following hematopoietic stem cell transplantation / T.R. Klumpp, J.H. Herman, S. Innis, E. Pearlman, N. Culling, K.W. Kotz, C. Slachta, S.L. Goldberg, K.F. Mangan // *Bone Marrow Transplant*. – 1996. – Vol.7. – P.1035-1041.
124. Kollman, C. Donors characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age / C. Kollman, C.W.S. Howe, C. Anasetti, J.H. Antin, S.M. Davies, A.H. Filipovich, J.

- Hegland, N. Kamani, N.A. Kernan, R. King, V. Ratanatharathorn, D. Weisdorf, D.L. Conferet // Blood. – 2001. – Vol.98. – P.2043-2051.
125. Labar, B. Antilymphocyte globulin for treatment of pure red cell aplasia after major ABO incompatible marrow transplant / B. Labar, V. Bogdanic, D. Nemet, J. Kovacevic-Metelko, M. Masic, Z. Pavletic, S. Zupancic-Salek, I. Radman, I. Aurer // Bone Marrow Transplant. – 1992. – Vol.10. – P.471-472.
126. Lapierre, V. Platelet transfusion containing ABO-incompatible plasma and hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic transplantation in young children / V. Lapierre, C. Mahe, A. Auperin, F. Stambouli, N. Oubouzar, D. Tramalloni, E. Benhamou, P. Tiberghien, O. Hartmann // Transplantation. – 2005. – Vol.80. – P.314-319.
127. Lapierre, V. Influence of the hematopoietic stem cell source on early immunohematologic reconstitution after allogeneic transplantation / V. Lapierre, N. Oubouzar, A. Auperin, D. Tramalloni, H. Tayebi, E. Robinet, M. Kuentz, D. Blaise, O. Hartmann, P. Hervé, P. Tiberghien // Blood. – 2001. – Vol.97. – P.2580–2586.
128. Laurencet, F.M. Massive delayed hemolysis following peripheral blood stem cell transplantation with minor ABO incompatibility / M. Laurencet, K. Samii, A. Bressoud, M. Tajeddin, J. Easton, M.J. Stelling, B. Chapuis // Hematol Cell Ther. – 1997. – Vol.39. – P.159–162.
129. Lechner, K. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults / K. Lechner, U. Jager // Blood. – 2010. – Vol.16. – P.1831-8.
130. Lee, E.J. ABO compatibility can influence the results of platelet transfusion. Results of a randomized trial / E.J. Lee, C.A. Schiffer // Transfusion. – 1989. – №29. – P.384-389.
131. Lipkin, A.C. Nutrition issues in hematopoietic stem cell transplantation: state of the art: invited review / A.C. Lipkin, P. Lenssen, B.S. Dickson // Nutrition in clinical practice. – 2005. – Vol.20, №4. – P.423-439.

132. Lucarelli, G. The cure of thethalassemia with bone marrow transplantation / G. Lucarelli, M. Andreani, E. Angelucci // Bone Marrow Transplant. – 2001. – Vol.28. – P.11-13.
133. Mahindra, A. Elevated pretransplant ferritin is associated with a lower incidence of chronic graft-versus-host disease and inferior survival after myeloablative allogeneic haematopoietic stem cell transplantation / A. Mahindra, B. Bolwell, R. Sobecks, L. Rybicki, B. Pohlman, R. Dean, S. Andresen, J. Sweetenham, M. Kalaycio, E. Copelan // Br J Haematol. – 2009. – Vol.146, №3. – P.310-316.
134. Mair, B. Evaluation of changes in hemoglobin levels associated with ABO-incompatible plasma in apheresis platelets / B. Mair, K. Benson // Transfusion. – 1998. – Vol.38. – P.51-55.
135. Maschan, A.A. Efficacy of plerixafor in children with malignant tumors failing to mobilize a sufficient number of hematopoietic progenitors with G-CSF / A.A. Maschan, D.N. Balashov, E.E. Kurnikova, P.E. Trakhtman, E.V. Boyakova, E.V. Skorobogatova, G.A. Novichkova, M.A. Maschan // Bone Marrow Transplantation. – 2015. – Vol.50. – P.1089-1091.
136. Maschan, A.A. Successful treatment of pure red cell aplasia with a single dose of rituximab in a child after major ABO incompatible peripheral blood allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia / A.A. Maschan, E.V. Skorobogatova, D.N. Balashov, E.D. Pashanov, P.E. Trakhtman, I.P. Schipitzina, Y.V. Skvortsova, A.G. Rumiantzev // Bone Marrow Transplant. – 2002. – Vol.30. – P.405-407.
137. Masterson, M.E. Pretransfusion blood irradiation. Clinical rationale and dosimetric considerations / M.E. Masterson, R. Febo // Med Phys. – 1992. – Vol.19. – P.649-657.
138. Matsui, T. ABO blood group antigens on human plasma von Willebrand factor after ABO-mismatched bone marrow transplantation / T. Matsui, T. Shimoyama, M. Matsumoto, Y. Fujimura, Y. Takemoto, M. Sako, J. Hamako, K. Titani // Blood. – 1999. – Vol.94. – P.2895–900.

139. Maziarz, R.T. Blood and marrow transplant handbook. Comprehensive guide for patient care / R.T. Maziarz, S. Slater // Springer. – 2011. – P.1-324.
140. Michallet, M. Predictive factors for outcomes after reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies: a 10-year retrospective analysis from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire / M. Michallet, Q.H. Le, M. Mohty, T. Prebet, F. Nicolini, J.M. Boiron, H. Esperou, M. Attal, N. Milpied, B. Lioure, P. Bordigoni, I. Yakoub-Agha, J.H. Bourhis, B. Rio, E. Deconinck, M. Renaud, Z. Chir, D. Blaise // Exp Hematol. – 2008. – Vol.36. – P.535–544.
141. Mielcarek, M. Graft-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus plasma cell effect / M. Mielcarek, W. Leisenring, B. Torok-Storb, R. Storb // Blood. – 2000. – Vol.96. – P.1150–1156.
142. Mijovic, A. Effects on erythropoiesis of alemtuzumab-containing reduced intensity and standard conditioning regimens / A. Mijovic, A. Abdallah, L. Pearce, K. Tobal, G. Mufti // J.Br J Haematol. – 2008. – Vol.142, №3. – P.444-52.
143. Mohty, M. Autologous haematopoietic stem cell mobilization in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation / M. Mohty, K. Hubel, N. Kroger, et al. // Bone Marrow Transplantation. – 2013. – Vol.48. – P.1-5.
144. Mueller, R.J. Persistence of recipient-type endothelium after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / R.J. Mueller, G. Stussi, G.P. Yung, et al // Haematologica. – 2011. – Vol.96, №1. – P.119-127.
145. Muscaritoli, M. Nutritional and metabolic support on patients undergoing bone marrow transplantation: review article / M. Muscaritoli, G. Gricco, S. Capria, A.P. Iori, F.R. Fanelli // American Journal of Clinical Nutrition (Bethesda MD). – 2002. – Vol.75, №2. – P.183-190.
146. Myint, H. Fludarabine related autoimmune haemolytic anaemia in patients with chronic lymphocytic leukaemia / H. Myint, J.A. Copplestone, J. Orchard, V. Craig, D.

- Curtis, A.G. Prentice, M.D. Hamon, D.G. Oscier, T.J. Hamblin // *Br J Haematol.* – 1995. – Vol.91. – P.341-344.
147. Nakamae, H. Cytopenias after day 28 in allogeneic hematopoietic cell transplantation: impact of recipient/donor factors, transplant conditions and myelotoxic drugs / H. Nakamae, B. Storer, B.M. Sandmaier, D.G. Maloney, C. Davis, L. Corey, R. Storb, M. Boeckh // *Haematologica.* – 2011. – Vol.96. – P.1838–1845.
148. Nevo, S. Acute bleeding and thrombocytopenia after bone marrow transplantation / S. Nevo, C. Enger, E. Hartley, M.E. Borinsky, V. Swan, A.K. Fuller // *Bone Marrow Transplant.* – 2001. – Vol.27, №1. – P.65–72.
149. Nevo, S. Profound thrombocytopenia and survival of hematopoietic stem cell transplant patients without clinically significant bleeding, using prophylactic platelet transfusion triggers of 10×10^9 or $20 \times 10^9/L$ / S. Nevo, A.K. Fuller, M.L. Zahurak, E. Hartley, M.E. Borinsky, G.B. Vogelsang // *Transfusion.* – 2007. – Vol.47. – P.1700–1709.
150. O'Donghaile, D. Recommendations for transfusion in ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation / D. O'Donghaile, W. Kelley, H.G. Klein, W.A. Flegel // *Transfusion.* – 2012. – Vol.52, №2. – P.456–458.
151. Olivieri, A. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo / A. Olivieri // *Bone Marrow Transplant.* – 2012. – Vol.47. – P.342-51.
152. Olsson, R.F. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies / R.F. Olsson, B.R. Logan, S. Chaudhury, X. Zhu, G. Akpek, B.J. Bolwell, C.N. Bredeson, C.C. Dvorak, V. Gupta, V.T. Ho, H.M. Lazarus, D.I. Marks, O.T.H. Ringdén, M.C. Pasquini, J.R. Schriber, K.R. Cooke // *Leukemia.* – 2015. – Vol.29, №8. – P.1754–1762.
153. Ortho BioVue. Руководство по работе с системой / Ortho BioVue System Handbook. – 2015. – P.1-37.

154. Panch, S.R. Sources of hematopoietic stem and progenitor cells and methods to optimize yields for clinical cell therapy / S.R. Panch, J. Szymanski, B.N. Savani, D.F. Stroncek // Biol Blood Marrow Transplant. – 2017, in press. – <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2017.05.003>
155. Park, J.A. Sirolimus for refractory autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literature review of the treatment of post-transplant autoimmune hemolytic anemia / J.A. Park, H.H. Lee, H.S. Kwon, C.R. Baik, S.A. Song, J.N. Lee // Transfus Med Rev. – 2016. – Vol.30, №1. – P.6-14.
156. Passweg, J.R. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants / J.R. Passweg, H. Baldomero, P. Bader, et al. // Bone Marrow Transplant. – 2015. – Vol.50, №4. – P.476–82.
157. Pavenski, K. HLA alloimmunization against platelet transfusions: pathophysiology, significance, prevention and management / K. Pavenski, J. Freedman, J.W. Semple // Tissue antigens. – 2012. – Vol.79. – P.237-245.
158. Peggs, K.S. Outcome of major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation may be influenced by conditioning regimen / K.S. Peggs, E.C. Morris, P.D. Kottaridis, et al // Blood. – 2002. – Vol.99. – P.4642–4643.
159. Petersdorf, E.W. Optimizing outcome after unrelated marrow transplantation by comprehensive matching of HLA class I and II alleles in the donor and recipient / E.W. Petersdorf, T.A. Gooley, C. Anasetti, P.J. Martin, A.G. Smith, E.M. Mickelson, A.E. Woolfrey, J.A. Hansen // Blood. – 1998. – Vol.92. – P.3515–3520.
160. Petz, L.D. Hemolysis associated with transplantation / L.D. Petz // Transfusion. – 1998. – Vol.38. – P.224-228.
161. Petz, L.D. Transfusion associated graft-versus-host disease in immune competent patients: report of a fatal case associated with transfusion of blood from a second degree

- relative, and a survey of predisposing factors / L.D. Petz, L. Calhoun, P. Yam, M. Cecka, G. Schiller, A.R. Faitlowicz, R. Herron, D. Sayah, R.B. Wallace, A. Beldegrun // *Transfusion*. – 1993. – Vol.33. – P.742-750.
162. Porter, J.B. New insights into transfusion-related iron toxicity: implications for the oncologist // J.B. Porter, T. de Witte, M.D. Cappellini, N. Gattermann // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2016. – Vol.99. – P.261-71.
163. Przepiorka, D. 1994 consensus conference on acute GVHD grading / D. Przepiorka, D. Weisdorf, P. Martin // *Bone Marrow Transplant*. – 1995. – Vol.15. – P.825.
164. Pulsipher, M.A. Reduced-intensity allogeneic transplantation in pediatric patients ineligible for myeloablative therapy: results of the Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Study ONC0313 / M.A. Pulsipher, K.M. Boucher, D. Wall, H. Frangoul, M. Duval, R.K. Goyal, P.J. Shaw, A.E. Haight, M. Grimley, S.A. Grupp, M. Kletzel, R. Kadota // *Blood*. – 2009. – Vol.114. – P.1429–1436.
165. Rabitsch, W. Prolonged red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: removal of persisting isohemagglutinins with Ig-Therasorb immunoadsorption / W. Rabitsch, P. Knobl, E. Prinz, F. Keil, H. Greinix, P. Kalhs, N. Worel, M. Jansen, W.H. Hörl, K. Derfler // *Bone Marrow Transplant*. – 2003. – Vol.32. – P.1015-1019.
166. Remberger, M. Major ABO blood group mismatch increases the risk for graft failure after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation / M. Remberger, E. Watz, O. Ringden, J. Mattsson, A. Shanwell, A. Wikman // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2007. – Vol.13. – P.675-682.
167. Resnick, I. ABO incompatibility is associated with increased non-relapse and GVHD related mortality in patients with malignancies treated with a reduced intensity regimen: a single center experience of 221 patients / I. Resnick, P.D. Tsirigotis, M.Y. Shapira, M. Aker, M. Bitan, S. Samuel, A. Abdul-Hai, A. Ackerstein, R. Or, S. Slavin // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2008. – Vol.14, №4. – P.409-417.

168. Richter, R. Current developments in mobilization of hematopoietic stem and progenitor cells and their interaction with niches in bone marrow / R. Richter, W. Forssman, R. Henschler // *Transfus Med Hemother.* – 2017. – Vol.44. – P.151-164.
169. Roback, J.D. AABB Technical Manual / J.D. Roback, B.J. Grossman, T. Harris, C.D. Hillyer // 17th ed. Bethesda, MD. – AABB Press. – 2011.
170. Rotta, M. Donor statin treatment protects against severe acute graft-versus-host disease after related allogeneic hematopoietic cell transplantation / M. Rotta, B.E. Storer, R.F. Storb, P.J. Martin, S. Heimfeld, A. Pfeffer, D.G. Maloney, H.J. Deeg, B.M. Sandmaier, F.R. Appelbaum, M.Mielcarek // *Blood.* – 2010. – Vol.115. – P.1288-1295.
171. Rowley, S.D. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation / S.D. Rowley, M.L. Donato, P. Bhattacharyya // *Bone Marrow Transplantation.* – 2011. – Vol.46. – P.1167–1185.
172. Rowley, S.D. Hematopoietic stem cell transplantation between red cell incompatible donor-recipient pairs / S.D. Rowley // *Bone Marrow Transplant* 2001. – Vol.28. – P.315–321.
173. Saglam, S. Blood irradiation / S. Saglam, A. Cakir, S. Kuter // In: *Modern approaches to quality control.* Edited by A.B. Eldin /// *InTech.* – 2011. – Chapter 18. – P.335-348.
174. Sallah, S. Future development of lymphoproliferative disorders in patients with autoimmune hemolytic anemia / S. Sallah, J.Y. Wan, L.R. Hanrahan // *Clin Cancer Res.* – 2001. – Vol.7. – P.791-794.
175. Sancho, J.M. Predictive factors for poor peripheral blood stem cell mobilization and peak CD34(+) cell count to guide pre-emptive or immediate rescue mobilization / J.M. Sancho // *Cytotherapy.* – 2012. – Vol.14. – P.823-829.
176. Santamaria, A. Successful treatment of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible T cell-depleted bone marrow transplantation with erythropoietin / A. Santamaria, A. Sureda, R. Martino, A. Domingo-Albós, E. Muñiz-Díaz, S. Brunet // *Bone Marrow Transplant.* – 1997. – Vol.20. – P.1105-1107.

177. Saraceni, F. Mobilized peripheral blood grafts include more than hematopoietic stem cells: the immunological perspective / F. Saraceni, N. Shem-Tov, A. Olivieri, A. Nagler // *Bone Marrow Transplantation*. – 2015. – Vol.50. – P.886-891.
178. Schetelig, J. Cooperative Transplantations Study Group: after major ABO-mismatched allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation, erythroid engraftment occurs later in patients with donor blood group A than donor blood group B / J. Schetelig, A. Breitschaft, N. Kroger, T. Zabelina, W. Ebell, M. Bornhäuser, A. Haack, G. Ehninger, A. Salama, W. Siegert // *Transfusion*. – 2005. – Vol.45. – P.779–787.
179. Schmidt, M. Improving blood donor screening by nucleic acid technology (NAT) / M. Schmidt, E. Seifried // *ISBT Science Series*. – 2010. – Vol.5, №1. – P.219-29.
180. Schmidt-Hieber, M. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT / M. Schmidt-Hieber, M. Labopin, D. Beelen // *Blood*. – 2013. – Vol.122. – P.3359-3364.
181. Seebach, J.D. ABO blood group barrier in allogeneic bone marrow transplantation revisited / J.D. Seebach, G. Stussi, J.R. Passweg, et al // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2005. – Vol.11. – P.1006–1013.
182. Shanwell, A. A study of the effect of ABO incompatible plasma in platelet concentrates transfused to bone marrow transplant recipients / A. Shanwell, O. Ringden, B. Wiechel, S. Rumin, O. Akerblom // *Vox Sang*. – 1991. – Vol.60. – P.23-27.
183. Sheppard, D. Major ABO-incompatible BMT: isohemagglutinin reduction with plasma exchange is safe and avoids graft manipulation / D. Sheppard, J. Tay, A. Bryant, S. McDiarmid, L. Huebsch, M. Tokessy, L. Hamelin, E. Saidenberg, C. Bredeson // *Bone Marrow Transplant*. – 2013. – Vol.48, №7. – P.953-7.
184. Shimabukuro-Vornhagen, A. The role of B cells in the pathogenesis of graft versus-host disease / A. Shimabukuro-Vornhagen, M.J. Hallek, R.F. Storb, M.S. von Bergwelt-Baildon // *Blood*. – 2009. – Vol.114. – P.4919–27.

185. Slichter, S.J. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage / S.J. Slichter, R.M. Kaufman, S.F. Assmann, et al. // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol.362, №7. – P.600-613.
186. Staley, E.M. An update on ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation / E.M. Staley, J. Schwartz, H.P. Pham // *Transfus Apher Sci.* – 2016, Vol.54, №3. – P.337-344.
187. Stevens, C.E. HLA mismatch direction in cord blood transplantation: impact on outcome and implications for cord blood unit selection / C.E. Stevens, C. Carrier, C. Carpenter, D. Sung, A. Scaradavouet // *Blood.* – 2011. – Vol. 118, №14. – P.3969-3978.
188. Stussi, G. Consequences of ABO incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / G. Stussi, J. Muntwyler, J.R. Passweg, L. Seebach, U. Schanz, J. Gmür, A. Gratwohl, J.D. Seebach // *Bone Marrow Transplant.* – 2002. – Vol.30. – P.87–93.
189. Surowiecka, M. Anti-A and anti-B titers in group O platelet units are reduced in PAS C versus conventional plasma units / M. Surowiecka, N. Zantek, S. Morgan, C.S. Cohn, R. Dangerfield // *Transfusion.* – 2014. – Vol.54, №1. – P.255-256.
190. Szczepiorkowski, Z.M. Transfusion support for hematopoietic transplant recipients / Z.M. Szczepiorkowski // In: J.D. Roback, B.J. Grossman, M.R. Combs, C.D. Hillier, editors. Technical manual. 16th ed. /// Bethesda (MD): American Association of Blood Banks Press. – 2008. – P.679-96.
191. Szydlo, R.M. Statistical Evaluation of SCT data, haematopietic stem cell transplantation / R.M. Szydlo // *The EBMT Handbook*, 6th Edition, Editors: Apperley, Carreras, Gluckman, Masszi /// Publisher: European School of Haematology. – 2012. – P. 612-628.
192. Tampellini, M. The role of hemoglobin level in predicting the response to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer (ACC) patients / M. Tampellini, A. Saini, I. Alabiso, R. Bitossi, M.P. Brizzi, C.M. Sculli, A. Berruti, G. Gorzegno, A. Magnino, E. Sperti, S. Miraglia, L. Forti, O. Alabiso, M. Aglietta, A. Harris, L. Dogliotti // *Journal of Clinical Oncology.* – 2004. – V.22, №14. – P.3564.

193. Tanaka, H. Gradually-deteriorating liver function due to iron overload over four years after allogeneic stem cell transplantation / H. Tanaka, C. Kawajiri, S. Sakai, et al // J Clin Exp Hematop. – 2015. – Vol.55, №2. – P.109-122.
194. Tekgündüz, S.A. ABO blood group mismatched hematopoietic stem cell transplantation / S.A. Tekgündüz, N. Özbek // Transfusion and Apheresis Science. – 2016. – article in press, doi: 10.1016/j.transci.2016.01.008.
195. The trial to reduce alloimmunization to platelets study group. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions / N Engl J Med. – 1997. – Vol.337, №26. – P.1861–9.
196. Tomac, G. Haemolysis, pure red cell aplasia and red cell antibody formation associated with major and bidirectional ABO incompatible haematopoietic stem cell transplantation / G. Tomac, I. Bojanić, S. Mazić, I. Vidović, M. Raos, B.G. Čepulić, R.S. Seiwert, J. Kelečić, B. Labar // Blood Transfus. – 2017. – P.1-8. DOI 10.2450/2017.0322-16.
197. Tomblyn, M. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective / M. Tomblyn, T. Chiller, H. Einsele, R. Gress, K. Sepkowitz, J. Storek, J.R. Wingard, J-A.H. Young, M.A. Boeckh // Biol Blood Marrow Transplant. – 2009. – Vol.15. – P.1143-1238.
198. Trottier, B.J. Association of iron overload with allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes: a prospective cohort study using R2-MRI-measured liver iron content / B.J. Trottier, L.J. Burns, T.E. DeFor, S. Cooley, N.S. Majhail // Blood. – 2013. – Vol.122. – P. 1678-1684.
199. Tsirigotis, P. Pure red cell aplasia due to B19 parvovirus infection after autologous stem cell transplantation / P. Tsirigotis, K. Girkas, C. Economopoulou, A. Bouchla, N. Papanicolaou, P. Economopoulou, S. Papageorgiou, V. Pappa, J. Dervenoulas // Case reports in transplantation. – 2011. – P.1-3.

200. Tynngard, N. In vitro properties of platelets stored in three different additive solutions / N. Tynngard, M. Trinks, G. Berlin // *Transfusion*. – 2012. – Vol.52. – P.1003-9.
201. Vamvakas, E.C. White-blood-cell-containing allogeneic blood transfusion and postoperative infection or mortality: an updated meta-analysis / E.C. Vamvakas // *Vox Sang*. – 2007. – Vol.92, №3. – P.224-232.
202. Van der Meij, B.S. Nutritional support in patients with GVHD of the digestive tract: state of the art / B.S. Van der Meij, P. de Graaf, N.J. Wierdsma, J.A. Langius, J.J. Janssen, P.A. van Leeuwen, O.J. Visser // *Bone Marrow Transplantation*. – 2013. – Vol.48. – P.474–482.
203. Verholen, F. Resistant pure red cell aplasia after allogeneic stem cell transplantation with major ABO mismatch treated by escalating dose donor leukocyte infusion / F. Verholen, M. Stalder, C. Helg, Y. Chalandon // *Eur J Haematol*. – 2004. – Vol.73. – P.441-446.
204. Vittinghoff, E. Relaxing the Rule of Ten Events per Variable in Logistic and Cox Regression / E. Vittinghoff, E. McCulloch // *Am J Epidemiol*. – 2007. – Vol.165. – P.710-718
205. Volin, L. Pure red-cell aplasia of long duration after major ABO incompatible bone marrow transplantation / L. Volin, T. Ruutu // *Acta Haematol*. – 1990. – Vol.84. – P.195-197.
206. Wandt, H. Study alliance leukemia. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study / H. Wandt, K. Schaefer-Eckart, K. Wendelin, et al. // *Lancet*. – 2012. – Vol.380, №9850. – P.1309-1316.
207. Wang, M. Autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: analysis of 533 adult patients who underwent transplantation at King's College Hospital / M. Wang, W. Wang, A. Abeywardane, M. Adikarama, D. McLornan, K. Raj, H. de Lavallade, S. Devereux, G.J. Mufti, A. Pagliuca, V.T. Potter, A. Mijovic // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2015. – Vol.21. – P.60-66.

208. Watz, E. Analysis of donor and recipient ABO-incompatibility and antibody associated complications after allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning / E. Watz, M. Remberger, O. Ringden, J. Lundahl, P. Ljungman, J. Mattsson, A. Wikman, M. Uhlin // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. – 2014. – Vol.20, №2. – P.264-271.
209. Webb, J. Complex transfusion issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation / J. Webb, A. Abraham // *Transfusion Medicine Reviews*. – 2016. – Vol.30. – P.202-208.
210. Weisdorf, S.A. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation / S.A. Weisdorf, J. Lysne, D. Wind // *Transplantation*. – 1987. – Vol.43. – P.833-838.
211. Welte, K. International exchange of cord blood units: The registry aspects / K. Welte, L. Foeken, E. Gluckman, C. Navarrete // *Bone Marrow Transplant*. – 2010. – Vol.45, №5. – P.825–31.
212. Willemze, A.J. The effect of graft-versus-host disease on skin endothelial and epithelial cell chimerism in stem cell transplant recipients / A.J. Willemze, A.C. Bakker, P.A. von dem Borne, I.M. Bajema, J.M. Vossen // *Transplantation*. – 2009. – Vol.87, №7. – P.1096-101.
213. Williamson, L.M. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports / L.M. Williamson, S. Lowe, E.M. Love, H. Cohen, K. Soldan, D.B. McClelland, P. Skacel, J.A. Barbara // *British Medical Journal*. – 1999. – V.319. – 16-19.
214. Worel, N. ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / N. Worel // *Transfus Med Hemother*. – 2016. – Vol.34. – P.3-12.
215. Worel, N. Severe immune hemolysis after minor ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation occurs more frequently after nonmyeloablative than myeloablative conditioning / N. Worel, H.T. Greinix, F. Keil, et al // *Transfusion*. – 2002. – Vol.42. – P.1293–1301.

216. Worel, N. Regeneration of erythropoiesis after related- and unrelated-donor BMT or peripheral blood HPC transplantation: a major ABO mismatch means problems / N. Worel, H.T. Greinix, B. Schneider, M. Kurz, W. Rabitsch, P. Knöbl, E. Reiter, K. Derfler, G. Fischer, W. Hinterberger, P. Höcker, P. Kalhs // *Transfusion*. – 2000. – Vol.40. – P.543–550.
217. Worel, N. Prophylactic red blood cell exchange for prevention of severe immune hemolysis in minor ABO-mismatched allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation after reduced-intensity conditioning / N. Worel, H.T. Greinix, V. Supper, G. Leitner, M. Mitterbauer, W. Rabitsch, G. Fischer, A. Rosenmayr, P. Höcker, P. Kalhs // *Transfusion*. – 2007. – Vol.47. – P.1494–1502.
218. Worel, N. ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / N. Worel, P. Kalhs // *Haematologica*. – 2008. – Vol.93. – P.1605-7.
219. Worel, N. ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning: close association with transplant-associated microangiopathy / N. Worel, H.T. Greinix, G. Leitner, M. Mitterbauer, W. Rabitsch, A. Rosenmayr, P. Höcker, P. Kalhs // *Transfus Apher Sci*. – 2007. – Vol.36, №3. – P.297-304.
220. Wuchter, P. Poor mobilization of hematopoietic stem cells – definitions, incidence, risk factors and impact on outcome of autologous transplantation / P. Wuchter, D. Ran, T. Bruckner, T. Schmitt, M. Witzens-Harig, K. Neben, H. Goldschmidt, A.D. Ho // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2010. – Vol.16. – P.490-99.
221. Xenocostas, A. RBC transfusion requirements after allogeneic marrow transplantation: impact of the before-transplant Hb level on transfusion and early survival / A. Xenocostas, A. Yee, C.J. Wong, D.M. Sutton, J.H. Lipton, T.L. Kiss, H.A. Messner // *Transfusion*. – 2003. – Vol.43, №3. – P.373-82.
222. Yahng, S. New proposed guidelines for early identification of successful myeloid and erythroid engraftment in hematopoietic stem cell transplantation / S. Yahng, J.W. Lee, Y. Kim, M. Kim, E.-J. Oh, Y.-J. Park, J.W. Lee, B. Cho, K. Han // *J Clin Lab Anal*. – 2014. – Vol. 28. – P.469-477.

223. Yamaguchi, M. Treatment of pure red cell aplasia after major ABO-incompatible peripheral blood stem cell transplantation by induction of chronic graft-versus-host disease / M. Yamaguchi, K. Sakai, R. Murata, M. Ueda // *Bone Marrow Transplant.* – 2002. – Vol.30. – P.539-541.
224. Yamamoto, F. Review: ABO blood groups system-ABH oligosaccharide antigens, anti-A and anti-B, A and B glycosyltransferases, and ABO genes / F. Yamamoto // *Immunohematology.* – 2004. – Vol.20. – P.3-22.
225. Yang, M.H. Pure red cell aplasia after ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation in severe aplastic anemia with response to steroids: a case report and literature review / M.H. Yang, H.C. Hsu // *Ann Hematol.* – 2001. – Vol.80. – P.299-301.
226. Yang, Z. Clinical and serological characterization of autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / Z. Yang, B. Wu, Y. Zhou, W. Wang // *Chin Med J.* – 2014. – Vol.127, №7. – P.1235-1238.
227. Yazer, M.H. Immune hemolysis following ABO-mismatched stem cell or solid organ transplantation / M.H. Yazer, D.J. Triulzi // *Curr Opinion in Hematology.* – 2007. – Vol.14. – P.664-670.
228. Young, P.P. Immune hemolysis involving non-ABO/RhD alloantibodies following hematopoietic stem cell transplantation / P.P. Young, L.T. Goodnough, P. Westervelt, J.F. Diersio // *Bone Marrow Transplant.* – 2001. – Vol.27. – P.1305-1310.
229. Zaimoku, Y. IgM anti-recipient ABO antibodies predict acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / Y. Zaimoku, A. Takami, H. Sato, M. Utsumi, S. Nakao // *Int J Hematol.* – 2013. – Vol.98. – P.96–101.
230. Zanella, A. Treatment of autoimmune hemolytic anemias / A. Zanella, W. Barcellini // *Haematologica.* – 2014. – Vol.99, №10. – P.1547-1554.
231. Zupanska, B. Multiple red cell alloantibodies, including anti-Dib, after allogeneic ABO-matched peripheral blood progenitor cell transplantation / B. Zupanska, J.M. Zaucha, B. Michalewska, A. Malinowska, E. Brojer, Al. Hellman // *Transfusion.* – 2005. – Vol.45. – P.16-20.