

На правах рукописи

БАДАЕВ
Ренат Шамилович

ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОПОЭЗА ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ
ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО
МОЗГА

14.01.21 – гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Зарицкий Андрей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Моисеев Иван Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии, трансплантологии с курсом детской онкологии факультета последипломного образования им. проф. Б.В. Афанасьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Саржевский Владислав Олегович, доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2021 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.074.01 при ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России по адресу 191024, г. Санкт - Петербург, ул. 2 - я Советская, д.16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института и на сайте ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (www.bloodscience.ru)

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Татьяна Валентиновна Глазанова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ) является единственным методом лечения онкогематологических заболеваний, позволяющим достичь длительной и глубокой ремиссии.

За последние 50 лет значительно возросло применение аллогенной трансплантации костного мозга при лечении заболеваний системы крови, в частности при острых лейкозах, хроническом миелолейкозе и лимфопролиферативных заболеваниях. В Европе проводится порядка 40 000 трансплантаций ежегодно. В Российской Федерации также значительно возросло число проводимых аллогенных трансплантаций в последние годы [Грицаев С.В., 2005; Passweg J.R., 2016].

При проведении ТКМ ранний посттрансплантационный период, во время которого наблюдается постцитостатическая цитопения, является одним из наиболее опасных. Глубокая нейтропения сопряжена с риском развития тяжелых инфекционных осложнений, которые являются основной причиной летальности в раннем посттрансплантационном периоде. Большой объем антибактериальной и антимикотической терапии, назначаемой с профилактической или лечебной целью, а также необходимость нахождения пациента в асептическом боксе и пролонгирование госпитализации увеличивают экономические затраты. Наряду с этим затяжная тромбоцитопения повышает риск геморрагических осложнений и потребность в гемотранфузиях. Сокращение периода цитопении позволит снизить риск тяжелых осложнений, а также снизит экономические затраты при проведении ТКМ.

Для проведения аллогенной ТКМ оптимальным донором аллогенного костного мозга является сиблинг, полностью совместимый по генам комплекса гистосовместимости (Human Leukocyte Antigens - HLA). Однако по мировым данным лишь у 30% пациентов выявляется совместимый донор в семье [Singh A.K., 2016; Tiercy J.M., 2016].

Поиск в регистре позволяет найти донора для части пациентов, но также сопряжено с рядом трудностей. К сожалению, вероятность найти донора в российском регистре слишком мала из-за их малого объема, что заставляет проводить поиск в международном регистре. Для населения Российской Федерации, по большей части имеющего европейское происхождение, вероятность нахождения совместимого донора в международном регистре достаточно высока и составляет 80-85%. Однако инициация поиска и активация неродственного донора может занимать значительное время (до 2-4 месяцев), что неизбежно ведет к отсрочке проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), а также требует значительных экономических затрат, которые в большинстве случаев компенсируются за счет спонсорских и благотворительных организаций [Алянский А.Л., 2016].

В свете этого, выбор гаплоидентичного родственного донора, совместимого на 50% по генам HLA, представляется достойной альтернативой. Гораздо выше возможность найти гаплоидентичного донора среди детей, родителей и сиблингов, унаследовавших один и тот же гаплотип. Сроки до трансплантации и экономические затраты в случае проведения ТКМ от родственного донора несоизмеримо меньше, чем при активации неродственного донора из регистра, и ограничиваются обследованием и самой процедурой заготовки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

В течении длительного времени использование гаплоидентичных доноров было затруднено в связи с высокой частотой развития неприживления трансплантата и острой реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) [Anasetti C., 1989; Anasetti C., 1990; Kanda Y., 2003]. Внедрение новых режимов профилактики РТПХ позволило значительно снизить частоту этих осложнений. Одной из наиболее широко используемых методик является применение посттрансплантационного циклофосфана. Данная схема нацелена на удаление активированных лимфоцитов как из трансплантата, так и у реципиента [Luznik L., 2008].

Эффективность проведения гаплоидентичной трансплантации костного мозга (гапло-ТКМ) в последние годы приближается к результатам аллогенных совместимых родственных ТКМ [Ciurea S.O., 2015; Gu Z., 2017]. Это позволило включать гапло-ТКМ в стандарты ведения

пациентов с онкогематологическими заболеваниями, в том числе на более ранних стадиях заболевания [Passweg J.R., 2017].

При этом сохраняются определенные сложности в проведении гапло-ТКМ. Одной из главных проблем остается достаточно высокая частота первичного неприживления трансплантата, достигающая 10-15% [Tischer J., 2014]. В случае развития данного осложнения пациент в течении нескольких месяцев может находиться в состоянии аплазии кроветворения до восстановления кроветворения за счет оставшихся гемопоэтических клеток реципиента. Требуется большой объем гемотрансфузионной, антимикробной и другой сопроводительной терапии на период цитопении. К сожалению, несмотря на проводимую терапию, большая часть пациентов не доживает до восстановления гемопоэза и погибают. Сокращение частоты данного осложнения позволит значимо улучшить результаты гапло-ТКМ.

Таким образом становится актуальным определение факторов, увеличивающих риск первичного неприживления трансплантата и сокращающих длительность посттрансплантационной цитопении. В связи с тем, что во многих случаях пациент имеет несколько гаплоидентичных доноров, есть возможность выбрать наиболее подходящего, не имеющего данных факторов риска.

В связи с тем, что восстановление гемопоэза реципиента при перичном неприживлении может произойти только через несколько месяцев. Возможной терапевтической опцией является повторная ТКМ. Однако на настоящий момент нет точных рекомендаций по ведению пациентов с первичным неприживлением трансплантата.

Актуальным представляется проведение исследований, направленных на улучшение результатов гапло-ТКМ, путем снижения часто первичного неприживления трансплантата и сокращения сроков цитопении. Полученные данные, будут использованы при подборе оптимального гаплоидентичного донора, выбора схемы заготовки трансплантата и назначения сопроводительной терапии.

Степень разработанности темы.

Неприживление трансплантата, а также длительная цитопения являются серьезными осложнениями при проведении ТКМ. Особенно актуальна эта проблема при проведении гапло-ТКМ, при которой частота первичного неприживления сохраняется на достаточно высоком уровне до 10-15% [Anasetti C., 1989; Ciurea S.O., 2015; Desjonqueres A., 2016]. Большинство проведенных ранее работ анализировали результаты HLA-совместимых ТКМ. При этом результаты гапло-ТКМ могут значимо отличаться. Само наличие неполной совместимости по генам HLA может приводить к ухудшению приживления трансплантата и увеличению частоты неприживления трансплантата [Olsson R., 2013; Olsson R., 2015]. Также большое значение имеет наличие у реципиента анти-HLA антител против антигенов донора [Chang Y.J., 2015; Ciurea S.O., 2009; Ciurea S.O., 2015; Yoshihara S., 2012], однако данное наблюдение подтверждается не во всех работах [Bramanti S., 2019]. Необходимо проведение дополнительных исследований, для оценки значимости определения донорспецифических антител для приживления трансплантата, а также поиск дополнительных факторов, влияющих на восстановление гемопоэза.

К другим факторам, которые по ряду работ увеличивают риск неприживления трансплантата, являются: режим кондиционирования со сниженной интенсивностью [Olsson R., 2013; Olsson R., 2015], активный статус основного заболевания на момент проведения трансплантации [Cluzeau T., 2016], наличие большой АВ0-несовместимости [Kimura F., 2008; Remberger M., 2007]. При этом большая часть работ проведена при оценке результатов HLA-совместимой трансплантации, но не при гапло-ТКМ.

Имеются данные о снижении количества колониеобразующих единиц при криоконсервации трансплантата, что также может приводить к ухудшению приживления [Балашова В.А., 2018; Lioznov M., 2008; Medd P., 2013]. При этом по ряду технических причин, во многих случаях приходится прибегать к данному методу хранения стволовых клеток. Определение возможности его применения является важным в клинической практике.

Не до конца определено минимально необходимое количество CD34+ и ядродержащих клеток (ЯСК) в трансплантате, необходимое для приживления. Уровень в 2,0 млн/кг является более стандартным при проведении аутологичной и HLA-совместимой трансплантации, при этом для гаплоидентичной, возможно, требуется большее количество до 5 млн/кг. Заготовка трансплантата с такой высокой клеточностью бывает затруднительна [Konuma T., 2017; Martin P.S., 2016; Remberger M., 2015].

Остается не до конца ясна тактика в случае развития первичного неприживления трансплантата. Возможность проведения повторной трансплантации, а также необходимость смены донора, срока до второй трансплантации и другие вопросы остаются не до конца изученными.

Цель исследования

Улучшение результатов гаплоидентичной ТКМ, путем сокращения сроков восстановления гемопоэза, снижения частоты первичного неприживления трансплантата и разработки терапевтической тактики в случае неприживления трансплантата.

Задачи исследования

1. Сравнить частоту первичного неприживления трансплантата и сроки восстановления гемопоэза при проведении совместимой родственной и гаплоидентичной ТКМ.
2. Определить риск первичного неприживления трансплантата после гаплоидентичной ТКМ в группе пациентов, обследованных на наличие анти-HLA антител.
3. Оценить влияние возраста и пола донора и реципиента, совместимости по группе крови, криоконсервации трансплантата, использования колониестимулирующего фактора на восстановление гранулоцитопоэза и тромбоцитопоэза при гаплоидентичной ТКМ.
4. Изучить возможность проведения повторной гаплоидентичной ТКМ у пациентов с первичным неприживлением трансплантата.

Научная новизна

Впервые проведен анализ восстановления тромбоцитопоэза и гранулоцитопоэза в большой группе пациентов с онкогематологическими заболеваниями после гапло-ТКМ.

Впервые при выполнении гапло-ТКМ продемонстрировано сохранение высокого риска неприживления трансплантата в группе пациентов, обследованных на наличие анти-HLA антител.

Показана безопасность проведения криоконсервации трансплантата перед гаплоидентичной ТКМ.

Впервые при гапло-ТКМ выявлена связь большой АВ0-несовместимости по группе крови с частотой развития первичного неприживления трансплантата.

Впервые продемонстрирована возможность восстановления донорского гемопоэза при проведении повторной гапло-ТКМ в случае первичного неприживления трансплантата.

Продемонстрирована равная эффективность при проведении ТКМ от гаплоидентичного и HLA-совместимого родственного донора.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В данной работе проведен комплексный анализ факторов, влияющих на сроки восстановления гемопоэза после гапло-ТКМ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Проведена оценка рисков первичного неприживления трансплантата. Результаты исследования предоставляют дополнительную информацию для подбора оптимального донора. Доказана необходимость подбора пары донор-реципиент по группе крови.

На основе полученных данных сформулированы рекомендации по использованию трансплантата с большей клеточностью с целью сокращения периода цитопении.

Среди основных факторов, увеличивающих летальность пациентов после гапло-ТКМ доказана значимость первичного неприживления трансплантата. Разработаны рекомендации по

ведению пациентов с первичным неприживлением трансплантата после гапло-ТКМ. Доказана возможность проведения повторной гапло-ТКМ.

На основании полученных данных показано отсутствие значимой разницы в выживаемости пациентов после HLA-совместимой родственной и гапло-ТКМ. Использование гаплоидентичного донора является альтернативой в случае отсутствия совместимого сиблинга.

Методология и методы исследования

В работе использованы лабораторные методы диагностики (морфологические, клинико-лабораторные, молекулярно-генетические) и статистические методы обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. При проведении ТКМ от гаплоидентичного донора по сравнению с HLA-совместимым родственником наблюдается повышение риска развития первичного неприживления трансплантата и увеличение сроков восстановления тромбоцитопоза.
2. Отсутствие донорспецифических анти-HLA антител не исключает возможность развития первичного неприживления трансплантата после гаплоидентичной ТКМ.
3. Наличие большой ABO-несовместимости между донором и реципиентом приводит к увеличению риска развития первичного неприживления трансплантата после гаплоидентичной ТКМ.
4. Сокращение сроков восстановления гемопоэза после гаплоидентичной ТКМ происходит при профилактическом введении гранулоцитарных колониестимулирующих факторов с 5-го дня после ТКМ и использовании трансплантата с более высоким уровнем CD34+ клеток и ЯСК.
5. В случае неприживления трансплантата возможно восстановление донорского химеризма после проведения повторной гаплоидентичной ТКМ.

Степень достоверности и апробация результатов

Объем исследований, набор и характер оцениваемых показателей, использование статистических программ для обработки полученных данных подтверждают достоверность результатов настоящего исследования. По данным диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 3 научные статьи в периодических журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации данных диссертационных исследований.

Результаты, полученные в процессе выполнения работы, были представлены на международном симпозиуме «Stem Cell Research Modern Hematopoietic Stem Cell Technology and Therapy» (Калининград, 2018), IV Конгрессе гематологов России (Москва, 2018), XII Симпозиуме памяти Р.М. Горбачевой с международным участием «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток» (Санкт-Петербург, 2018).

Материалы также были представлены в виде постерных докладов на конференции Society of Hematologic Oncology (Хьюстон 2017, 2019), XI Симпозиуме памяти Р.М. Горбачевой с международным участием «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток» (Санкт-Петербург, 2017).

Личный вклад автора

Автором лично было выполнено: анализ литературных данных, сбор анамнеза, проведение терапии, мониторинг пациентов с последующим лечением. Создана база данных пациентов, которым проводилась аллогенная ТКМ. Выполнены обобщение и интерпретация полученных в ходе исследования данных, проведен статистический анализ.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, результатов исследования,

заклучения, практических рекомендаций и библиографии. Список литературы включает 208 источников литературы на русском и иностранном языках. Работа содержит 12 рисунков и 10 таблиц.

Внедрение результатов исследования

Основные положения, основанные на результатах диссертации, внедрены в практическую и научно-исследовательскую работу ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в практическую деятельность Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), в процесс обучения, проводимый в ФГБОУ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре факультетской терапии имени Г.Ф. Ланга с клиникой.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

Характеристика пациентов после гаплоидентичной ТКМ.

В исследовании был проведен ретроспективный анализ историй болезни 92 пациентов от 18 до 70 лет, которым была проведена гапло-ТКМ на базе отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний с блоком трансплантации костного мозга №2 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» с 2014 по 2018г.г. 47,8% составляли мужчины (N=44) и 52,2% - женщины (N=48). Возраст пациентов на момент ТГСК составлял от 18 до 61 лет (медиана 36 лет). Были проанализированы данные пациентов со следующими онкогематологическими заболеваниями: ОМЛ (n=45), ХМЛ (n=13), лимфома Ходжкина (n=12), ОЛЛ (n=10), лимфома Беркитта (n=2), ОЛ со смешанным фенотипом (n=2), Т-лимфобластная лимфома (n=2), МДС (n=2), НК-клеточный лейкоз (n=1), первичная медиастенальная лимфома (n=1), первичный миелофиброз (n=1), ХЛЛ, синдром Рихтера (N=1). У четырех пациентов (4,3%) в анамнезе была выполнена аллогенная ТКМ от HLA-совместимого.

Характеристика пациентов после HLA-совместимой родственной ТКМ.

В качестве контрольной группы в исследовании были использованы данные 45 пациентов с различными онкогематологическими заболеваниями, которым была проведена HLA-совместимая родственная ТКМ в НМИЦ им. В.А. Алмазова с 2011 по 2018г.г. Медиана возраста пациентов составляла 33 года (22-61). Мужчины составляли 62,2% (N=28) и женщины 37,8% (N=17) выборки. Всего было проведено 48 ТКМ от HLA-совместимого родственного донора. Трех пациентам была проведена повторная аллогенная ТКМ. Проводилась стандартная профилактика РТПХ: Циклоспорин 3 мг/кг/дн с Д-1 и Метотрексат 15 мг/м² в Д+1 и 10 мг/кг/м² в Д+3 и Д+6. Снижение дозы циклоспорина начиналось с 3 месяца после ТКМ до полной отмены к 6-ому месяцу.

Характеристика гаплоидентичных ТКМ.

В анализ были включены данные 100 гапло-ТКМ. Семерым пациентам были проведены две гапло-ТКМ в связи с неприживлением трансплантата. Одному пациенту было проведено 3 гапло-ТКМ. У трех пациентов в анамнезе была HLA-совместимая родственная аллогенная ТКМ. Введение донорских стволовых клеток без предшествующего режима кондиционирования - «boost», не учитывалось как проведение ТКМ.

Типирование пациентов и доноров проводилось методом фрагментного анализа коротких tandemных повторов (STR-локусы) по генам HLA-A, -B, -DRB1 из материала тотальной ДНК, полученной при пункции костного мозга. Гаплоидентичность устанавливалась при совпадении 50% и более генов в каждой паре хромосом. В качестве донора использовались родственники первой линии: родители 37% (N=37), сиблинги 36% (N=36), дети 27% (N=27). Возраст доноров 15-66 лет (медиана 42 года). ЦМВ статус донора и реципиента: позитивный донор, позитивный реципиент 75% (N=75%); негативный донор, позитивный реципиент 6% (N=6); позитивный

донор, негативный реципиент 7% (N=7). Были сформированы две группы: позитивный/негативный донор и позитивный реципиент 81% (N=81), позитивный донор и негативный реципиент 7% (N=7). Совместимость по группе крови: совместимы 53% (N=53), большая несовместимость 20% (N=20), малая несовместимость 12% (N=12), смешанная несовместимость 4% (N=4). В период с 2014 по 2017гг. исследование реципиента на наличие анти-HLA антител рутинно не проводилось. Начиная с 2018г у всех пациентов перед проведением гапло-ТКМ проводился анализ на наличие анти-HLA антител. При обнаружении донорспецифических анти-HLA антител данный донор не использовался. При отсутствии возможности смены донора проводился серологический лимфоцитотоксический тест.

Источник ГСК.

Заготовка ГСК проводилась путем миелоэкспузии либо афереза из периферической крови. Праймирование костного мозга перед проведением миелоэкспузии не проводилось. В качестве источника ГСК был использован костный мозг 10% (N=10), периферическая кровь 90% (N=90). При проведении афереза ГСК, ориентировочный минимальный достаточный уровень CD34+ клеток был $2,0 \times 10^6/\text{кг}$ веса реципиента. При недостаточном уровне заготовленных при первом сеансе CD34+ клеток проводились дополнительные сеансы афереза ГСК. В случае проведения миелоэкспузии, при уровне CD34+ клеток в меньше $2,0 \times 10^6/\text{кг}$ дополнительная заготовка ГСК не проводилась.

При необходимости длительного хранения ГСК перед инфузией проводилось криоконсервирование ГСК с использованием криоконсерванта диметилсульфоксид в концентрации 7,5%.

Режимы кондиционирования.

Перед гапло-ТКМ проводился один из вариантов немиелооблативного режима кондиционирования. У 17 пациентов с активным заболеванием на момент ТКМ проводился режим кондиционирования с предшествующей циторедуктивной химиотерапией в виде высокодозного цитозара (2000 мг/м²) в комбинации с флударабином / кладрибином. Режимы кондиционирования: Флударабин / Циклофосфан / Мелфалан 50% (N=50), режимы с предшествующей циторедукцией 17% (N=17), Флударабин / Бусульфан (8 мг/кг) 16% (N=16), Бусульфан (8 мг/к) / Флударабин / Циклофосфан 12% (N=12), Флударабин / Циклофосфан / Облучение всего тела 3% (N=3), Флударабин / Циклофосфан 2% (N=2).

Профилактика РТПХ.

У всех пациентов после гапло-ТКМ в качестве профилактики РТПХ использовалась схема с посттрансплантационным циклофосфамидом в комбинации с циклоспорином и микофенолата мофетиллом. Введение циклофосфамида 50 мг/кг/дн проводилось в дни +3 и +4 или в дни +3 и +5. На следующий день после окончания введения циклофосфамида начинались инфузия циклоспорина и пероральный прием микофенолата мофетила. Начальная доза циклоспорина 3 мг/кг/дн, в дальнейшем модификация дозы под контролем концентрации циклоспорина в крови. В случае развития мукозита, парэнтеральное введение циклоспорина А проводилось до полного его разрешения, в дальнейшем — перевод на пероральный прием. Прием циклоспорина продолжался до 180 дня после ТКМ. Доза микофенолата мофетила 45 мг/кг/дн до 30 дня после ТКМ. При развитии острой РТПХ, прием иммуносупрессивных препаратов пролонгировался.

Терапия Г-КСФ.

В период с 2014 до 2017 рутинно проводилась профилактическая терапия Г-КСФ начиная со следующего дня после окончания циклофосфамида до восстановления уровня нейтрофилов более $0,5 \times 10^9/\text{л}$. В качестве Г-КСФ использовался Филграстим в дозе 5 мкг/кг/сут. С 2017 года профилактическое введение Г-КСФ было отменено. Г-КСФ назначался пациентам с развитием жизнеугрожающих инфекционных осложнений до восстановления гранулоцитопозза, либо при отсутствии восстановления показателей на 14 день после ТКМ.

«Профилактической» считалась терапия Г-КСФ, начинавшаяся до дня +7. В группе «без профилактики» терапия Г-КСФ не проводилась, либо начиналась в поздние сроки в связи с вышеозначенными показаниями (Таблица 1).

Таблица 1 – Исследуемые факторы.

Фактор	% (N)
Возраст пациента:	
≤ 36 лет	51,1% (47)
> 36 лет	48,9% (45)
Пол пациента:	
Мужчины	47,8% (44)
Женщины	52,1% (48)
Статус основного заболевания:	
Активное заболевание	32,6% (30)
Ремиссия	67,4% (62)
СРБ ≤ 5 мг/л	62% (62)
СРБ > 5 мг/л	38% (38)
Возраст донора:	
≤ 42 лет	50% (50)
> 42 лет	50% (50)
Пол донора:	
Мужчины	48% (48)
Женщины	52% (52)
Донор женщина / реципиент мужчина	25% (25)
Другое	75% (75)
ЦМВ статус:	
Донор – поз. / Реципиент – нег.	8% (8)
Другое	92% (92)
Источник ГСК:	
Костный мозг	10% (10)
Периферическая кровь	90% (90)
Количество CD34+ кл.	
≤ 4,0 млн/кг	50% (50)
> 4,0 млн/кг	50% (50)
Количество ЯСК	
≤ 6,0x10 ⁸ /кг	41% (41)
> 6,0x10 ⁸ /кг	59% (59)
Криоконсервированный трансплантат	52% (52)
Нативный трансплантат	48% (48)
ABO-несовместимость:	
Совместимы	60% (60)
Большая	23% (23)
Малая	13% (13)
Смешанная	4% (4)
Назначение Г-КСФ до 7 дня (профилактика)	69% (69)
Назначение Г-КСФ после 6 дня / без Г-КСФ	31% (31)

Оценка восстановления гемопоэза.

После проведения ТКМ пациентам ежедневно выполнялся анализ гемограммы до восстановления показателей гранулоцитопоеза и тромбоцитопоеза. За день восстановления гранулоцитопоеза принимался первый из трех последовательных дней с абсолютным числом нейтрофилов (АЧН) в гемограмме более $0,5 \times 10^9/\text{л}$. Восстановление тромбоцитопоеза – первый из семи последовательных дней с уровнем тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$, без потребности в гемотрансфузиях. На 28-30 день проводилась пункция костного мозга, исследовался уровень донорского химеризма. Оценивался тотальный химеризм. Приживление трансплантата устанавливалось при уровне донорского химеризма более 5%.

Первичное неприживление трансплантата устанавливалось при отсутствии повышения уровня АЧН более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 28 дней после ТКМ, сохранении аплазии кроветворения по данным миелограммы, уровне донорского химеризма при исследовании материала костного мозга менее 5%. Первичное неприживление трансплантата с реконституцией аутологичного костного мозга устанавливалось при достижении АЧН более $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и уровне донорского химеризма в материале костного мозга менее 5%.

Статистическая обработка

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась в программах SPSS v21.0, NCSS 2019 v19.0.3.

Анализ частоты первичного неприживления трансплантата проводился в группе пациентов, проживших более 28 дней после ТКМ, которым была проведена оценка химеризма на 28-ой день после ТКМ.

Для оценки различий в частоте первичного неприживления трансплантата в зависимости от факторов использовались таблицы сопряженности с критерием Фишера.

Оценка сроков восстановления гранулоцитопоеза и тромбоцитопоеза проводилась в группах с восстановлением гранулоцитопоеза и тромбоцитопоеза соответственно. Различия в количественных показателях, в том числе сроках восстановления гранулоцитопоеза, тромбоцитопоеза, возрасте донора и реципиента, количества CD34+ и ЯСК, в зависимости от качественных факторов проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Оценка корреляции вышеуказанных количественных показателей проводилась с использованием критерия Спирмена.

В анализ оценки восстановления гранулоцитопоеза и тромбоцитопоеза были включены все случаи гаплоидентичной и совместимой родственной ТКМ. Исследование проводилось с использованием метода подсчета кумулятивной частоты (Cumulative incidence). Для анализа восстановления гемопоэза оценивалась кумулятивная частота восстановления гранулоцитопоеза на день 30 после ТКМ и кумулятивная частота восстановления тромбоцитопоеза на день 60 после ТКМ. Разница в кумулятивной частоте достижения события в зависимости от фактора риска оценивалась с использованием теста Грей. Началом наблюдения считался день инфузии ГСК. Пациенты, умершие в срок до 28 дня без восстановления гемопоэза, также включались в анализ кумулятивной частоты и подвергались цензурированию. Для обнаружения пороговых значений использовался метод построения характеристических кривых (ROC-кривых). Оптимальным пороговым значением выбирался показатель с максимальным критерием Юдена и минимальным расстоянием до левой верхней точки графика. В дальнейшем количественные факторы перекодировались в качественные.

Оценка общей выживаемости (ОВ) проводилась с использованием метода Каплана-Майера. Достоверность различия оценивалась с использованием Лог-ранк теста. Критерием статистической значимости считался уровень p меньше 0,05. При оценке общей выживаемости, началом отсчета был день проведения инфузии ГСК. Если пациенту было проведено несколько аллогенных ТКМ отсчет начинался со дня инфузии ГСК при последней ТКМ. Окончанием наблюдения был день смерти пациента от любой причины, либо день последнего контакта, когда пациент был жив.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1) Анализ группы пациентов после гаплоидентичной ТКМ.

В ретроспективном анализе оценивались результаты восстановления гемопоэза после 100 гапло-ТКМ.

Оценка приживления трансплантата проводилась среди 89 случаев гапло-ТКМ, в 11 случаях пациент умер до 28-го дня без приживления трансплантата. Приживление трансплантата наблюдалось в 86,5% (N=77) случаев, первичное неприживление трансплантата в 13,4% (N=12) случаев. Кумулятивная частота восстановления тромбоцитопоэза (PLT>50x10⁹/л) на день 60 после ТКМ составила 68,6% (95% ДИ 58,6-80,2%) случаев (N=56). У двух пациентов произошло восстановление тромбоцитопоэза в срок более 60 дней. Медиана восстановления гранулоцитопоэза – 17 дней (12-28), медиана восстановления тромбоцитопоэза – 26 дней (12-133) (Рисунок 1). Реактивация ЦМВ в течение первых 15-ти дней после ТКМ наблюдалось в 27% случаях (N=27), в течение 1-го месяца после ТКМ в 55% случаев (N=55). В посттрансплантационном периоде развитие острой РТХП 2-4 ст наблюдалось в 49,4% случаев (N=38), острой РТПХ 3-4 ст в 18,2% случаев (N=14). Хроническая РТПХ развивалась в 18,2% случаев (N=14).

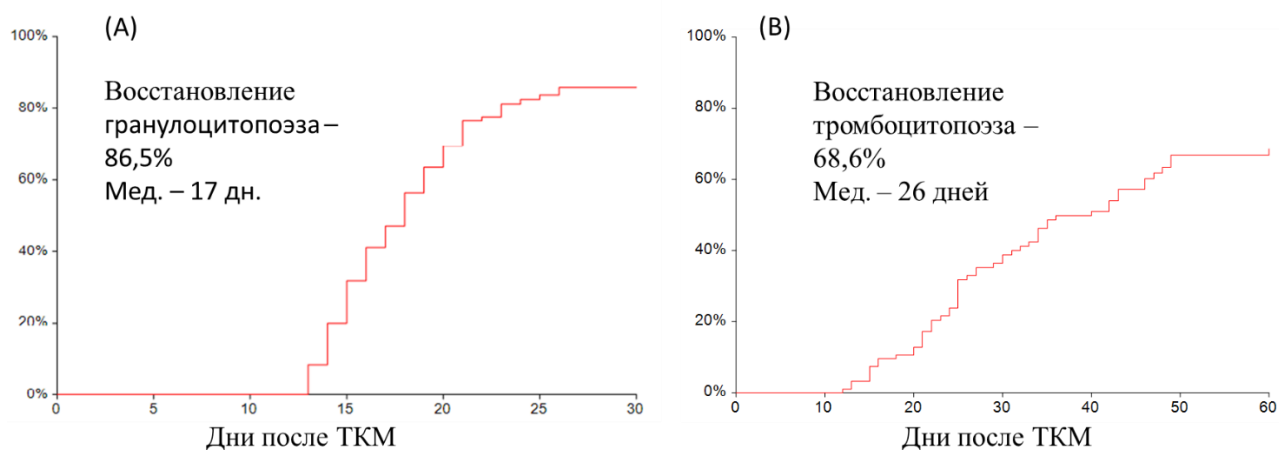


Рисунок 1 – Кумулятивная частота восстановления гранулоцитопоэза на день 30 (А) и тромбоцитопоэза на день 60 (В) после гапло-ТКМ.

Исходя из полученных данных проблема неприживления трансплантата и длительных сроков восстановления гемопоэза является актуальной. Представляется обоснованным исследование факторов, влияющих на восстановление гемопоэза после гапло-ТКМ.

2) АВ0-несовместимость

В анализ были включены 100 проведенных ТКМ. Разделение на группы в зависимости от вида АВ0-несовместимости было следующим: 60% совместимы по группе АВ0 (N=60), 23% большая АВ0-несовместимость (N=23), 13% малая АВ0-несовместимость (N=13), 4% смешанная АВ0-несовместимость (N=4).

Наличие большой АВ0-несовместимости значимо чаще приводило к первичному неприживлению трансплантата: 35% (7/20) против 7,2% (5/69) (p=0,004). Также наблюдалось значимое снижение кумулятивной частоты восстановления гранулоцитопоэза при большой АВ0-несовместимости: 63,0% (95% ДИ 45,1-88,0%) против 91,0% (95% ДИ 84,2-98,5%) (p=0,023) (Таблица 2).

Отдельно был проведен субанализ между группами с большой АВ0-несовместимостью и совместимыми по АВ0. Также наблюдалось значимое повышение частоты первичного неприживления трансплантата при большой АВ0-несовместимости: 35% случаев (7/20) против 9,4% случаев (5/53) (p=0,014).

Таблица 2 – Сравнение кумулятивной частоты и сроков восстановления гранулоцитопоза и тромбоцитопоза среди разных сочетаний АВ0-несовместимости.

	Кол-во (N)	Д30 КЧ восст. Гранул-поза, % (95% ДИ)	Мед. восст. гранул-поза, (95% ДИ)	Д60 КЧ восст. тромб-поза, % (95% ДИ)	Мед. восст. тромб-поза
Однoгруппная	60% (60)	88 (79,1-97,8)	17 (15-19)	71,3 (54,6-81,8)	30 (25-34)
Большая	23% (23)	63 (45,1-88,0)	16 (15-21)	56,0 (34,1-92,0)	29 (20-92)
Малая	13% (13)	100 (100-100)	15,5 (13-20)	75,0 (54,1-100)	21 (13-25)
Смешанная	4% (4)	100 (100-100)	17,5 (16-19)	75,0 (42,6-100)	23 (20-25)

Не наблюдалось разницы в сроках восстановления гранулоцитопоза, восстановления тромбоцитопоза и общей выживаемости между разными сочетаниями групп крови при АВ0-несовместимости.

3) Сравнительный анализ результатов гаплоидентичной и HLA-совместимой родственной аллогенной ТКМ

Было проведено сравнение результатов 100 ТКМ с использованием гаплоидентичного донора и 48 ТКМ с использованием HLA-совместимого родственного донора. Оценивалась частота первичного неприживания трансплантата, восстановления гранулоцитопоза и тромбоцитопоза и общая выживаемость.

В анализ первичного неприживания трансплантата были включены пациенты, прожившие более 28 дней после ТКМ, которым было выполнено исследование костного мозга для оценки химеризма. Значимо чаще наблюдалось развитие первичного неприживания трансплантата при использовании гаплоидентичного донора по сравнению с полностью совместимым родственником: гаплоидентичный 13,5% (12/89) и совместимый родственник 0% (0/48) ($p=0,0082$).

В анализ кумулятивной частоты восстановления гранулоцитопоза и тромбоцитопоза включались все пациенты. Кумулятивная частота восстановления гранулоцитопоза на день 30 и тромбоцитопоза на день 60 были также значимо ниже при применении гаплоидентичного донора по сравнению с совместимым родственником донором. Результаты восстановления гранулоцитопоза: гапло-ТКМ – 84,1% (95% ДИ 76,7-92,3%) и совместимая родственная ТКМ – 100% (95% ДИ 100-100) ($p=0,044$). Результаты восстановления тромбоцитопоза: гапло-ТКМ – 68,6% (95% ДИ 58,6-80,2%) и совместимая родственная ТКМ – 89,7% (95% ДИ 80,9-99,5) ($p<0,00001$) (Рисунок 2).

В анализ сроков восстановления гранулоцитопоза и тромбоцитопоза включались пациенты с восстановлением гранулоцитопоза и тромбоцитопоза соответственно. При этом в группе пациентов с приживлением гранулоцитопоза не было выявлено значимой разницы в сроках до восстановления гранулоцитопоза: гапло-ТКМ – медиана 17 дней (95% ДИ (16-18)) и совместимая родственная ТКМ – 16 дней (95% ДИ (14-19)) ($p=0,92$). Срок до восстановления тромбоцитопоза был значимо дольше при использовании гаплоидентичного донора: гапло-ТКМ – медиана 26 дней (95% ДИ (24-32)) и совместимая родственная ТКМ – 19 дней (95% ДИ (16-26)) ($p=0,0045$) (Рисунок 3).

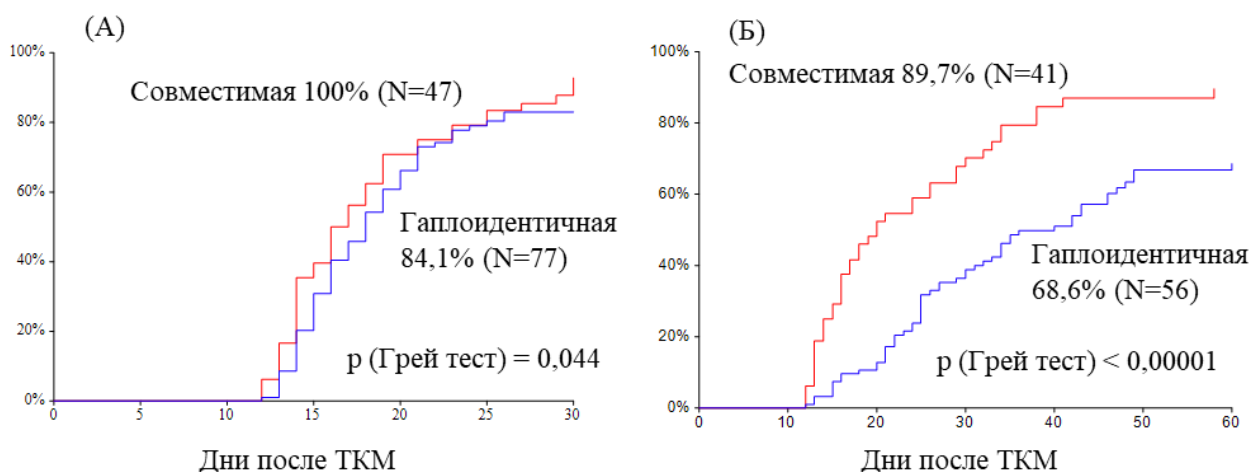


Рисунок 2 – Кумулятивная частота восстановления гранулоцитопоза на день 30 (А) и тромбоцитопоза на день 60 (Б) после совместимой родственной и гапло-ТКМ.

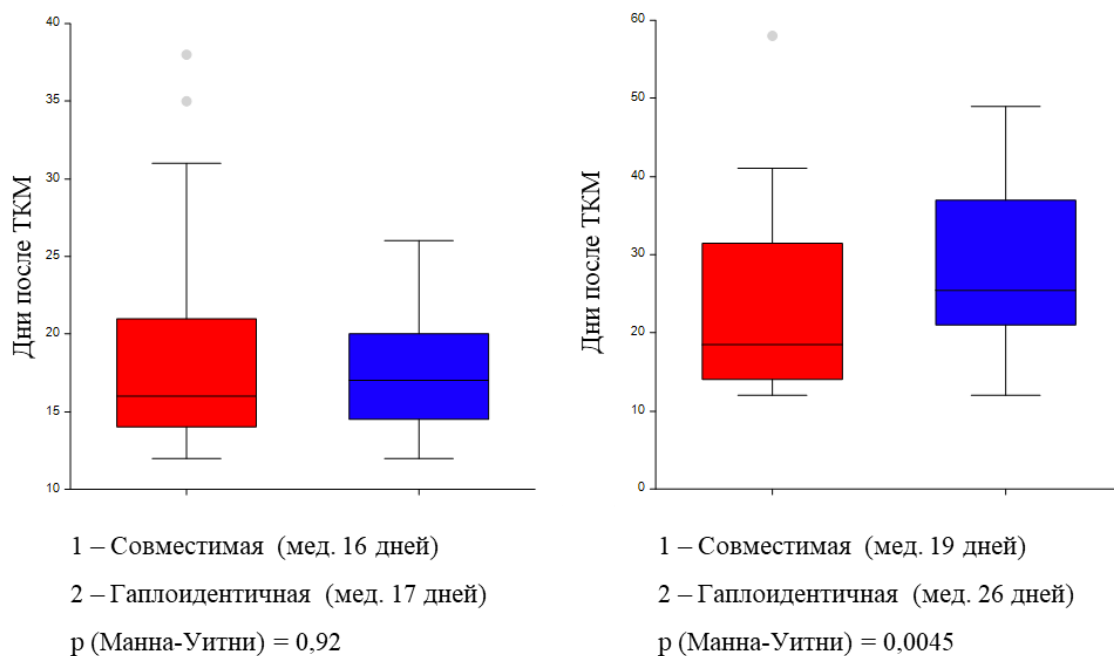


Рисунок 3 – В группах пациентов с восстановившимся гемопоэзом сравнение гранулоцитопоза (а) и тромбоцитопоза (б) после совместимой родственной и гапло-ТКМ.

В анализ сравнения выживаемости после гаплоидентичной и совместимой родственной аллогенной ТКМ были включены все пациенты, при этом не было обнаружено значимых различий в общей выживаемости ($p=0,161$) (Рисунок 4). Медианы общей выживаемости при гаплоидентичной и совместимой родственной ТКМ составляли соответственно 7,2 месяцев против 16,6 месяцев.

Таким образом выбор HLA-совместимого донора остается стандартом при проведении аллогенной ТКМ. При сравнении результатов использования гаплоидентичного и совместимого донора наблюдается выше частота неприжизнения трансплантата и более длительная тромбоцитопения. При этом в случае неприжизнения трансплантата остается возможность проведения повторной гапло-ТКМ. Это обуславливает отсутствие разницы в выживаемости среди пациентов в обеих группах, и позволяет выбрать при необходимости гаплоидентичного донора.

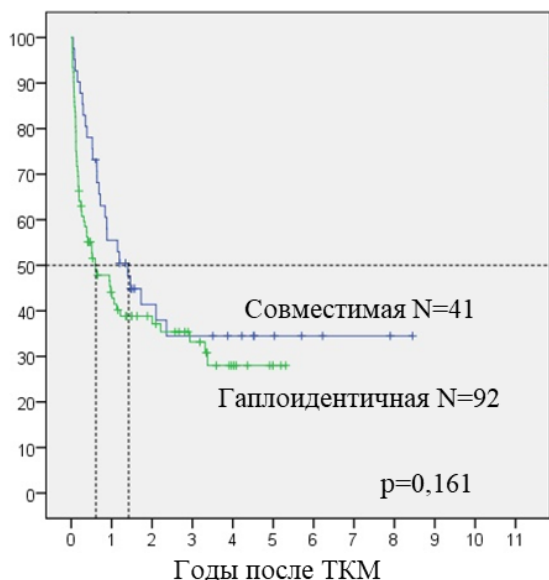


Рисунок 4 – Сравнение общей выживаемости после совместимой родственной и гапло-ТКМ.

4) Анализ результатов исследования анти-HLA антител перед проведением гаплоидентичной ТКМ

Обследование на анти-HLA антитела было выполнено у 42,4% пациентов (N=39). Среди обследованных пациентов у 38,5% (N=15) были обнаружены анти-HLA антитела. В случае обнаружения анти-HLA антител проводилась идентификация антител. Для проведения гапло-ТКМ выбирался донор, к которому не выявлялись донорспецифичные анти-HLA антитела. У двух пациентов с донорспецифическими антителами и наличием единственного донора был выполнен серологический лимфоцитотоксический тест. В обоих случаях результат был отрицательный. Была выполнена аллогенная ТКМ от этих доноров, в одном случае у пациента произошло приживление трансплантата в удовлетворительные сроки, во втором пациент умер в раннем периоде после ТКМ от инфекции.

При сравнении групп пациентов, где выполнялось или не выполнялось исследование на анти-HLA антитела, не было разницы в частоте первичного неприживления трансплантата: 16% (6/38) и 12% (6/51) ($p=0,65$) (Рис. 5).

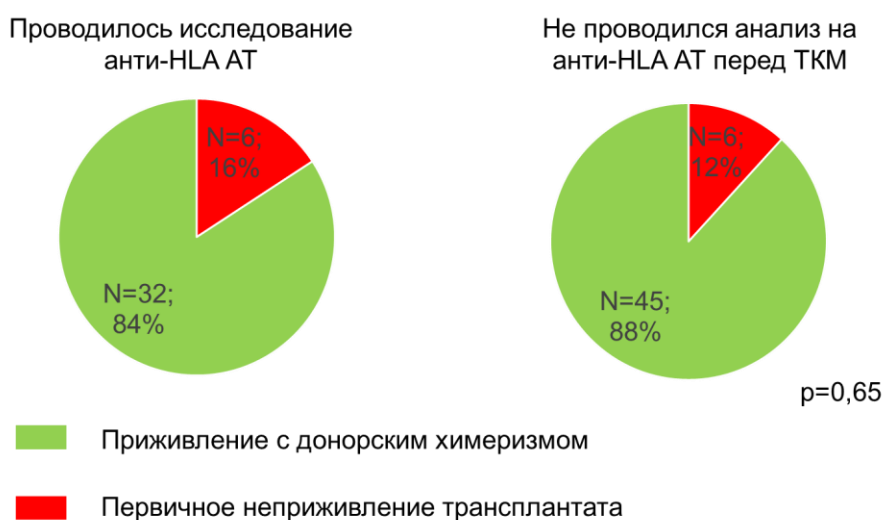


Рисунок 5 – Сравнение приживление трансплантата в группах где проводилось и не проводилось исследование на анти-HLA антитела.

Среди 12 пациентов с первичным неприживлением трансплантата у 50,0% (N=6) было проведено исследование на наличие анти-HLA антител. Только у двоих пациентов были найдены анти-HLA антитела, и в обоих случаях антитела не были донорспецифическими.

Таким образом, по результатам нашего исследования отсутствие донорспецифических анти-HLA антител не позволяет исключить вероятность развития первичного неприживления трансплантата.

5) Анализ влияния факторов риска на приживление трансплантата и восстановление гранулоцитопоза и тромбоцитопоза

5.1 Оценка влияния факторов на первичное неприживление трансплантата

Для оценки первичного неприживления трансплантата было отобрано 89 случаев. В анализ включались пациенты после гапло-ТКМ, которые прожили более 28 дней после ТКМ и которым было выполнено исследование костного мозга для оценки химеризма. Первичное неприживление трансплантата диагностировано в 12% случаев (N=12). Исследование влияния факторов на частоту развития первичного неприживления трансплантата проводилось с использованием критерия Пирсона. Среди проанализированных факторов единственным, приводившим к статистически значимому повышению частоты первичного неприживления трансплантата, являлось наличие большой АВ0-несовместимости: 35% (7/20) в сравнении с 7,2% (5/69) ($p=0,004$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Оценка частоты развития первичного неприживления трансплантата в зависимости от качественных факторов. Критерий Фишера.

Фактор	Первичное неприживление трансплантата, % (да/всего)				p
Статус заболевания	Без ремиссии	7,7% (2/26)	Ремиссия	15,9% (10/63)	0,5
ЦМВ статус (Д(+)/Р(-))	Да	0% (0/7)	Нет	14,8% (12/81)	0,59
Источник ГСК	Костный мозг	20% (2/10)	Периферическая кровь	12,7% (10/79)	0,62
Большая АВ0-несовместимость	Да	35% (7/20)		7,2% (5/69)	0,004
Криоконсервация	Да	13,3% (6/45)	Нет	13,6% (6/44)	1,0
Профилактика Г-КСФ	Да	13,1% (8/61)	Нет	14,3% (4/28)	1,0
Реактивация ЦМВ в первые 15 дней	Да	20,8% (5/24)	Нет	10,8% (7/65)	0,29
Реактивация ЦМВ в первые 30 дней	Да	11,5% (6/52)	Нет	16,2% (6/37)	0,54

Не было получено значимых различий в частоте неприживления трансплантата в зависимости от источника трансплантата ($p=0,62$), криоконсервации трансплантата ($p=1,0$), статуса заболевания перед проведением ТКМ ($p=0,5$), ЦМВ-статуса донора и реципиента ($p=0,59$), профилактического введения Г-КСФ ($p=1,0$), реактивации ЦМВ в течении первых 15 дней после ТКМ ($p=0,29$) и первых 30 дней после ТКМ ($p=0,54$). В группах пациентов с приживлением и неприживлением трансплантата не было выявлено различий в возрасте пациентов ($p=0,3$) и доноров ($p=0,49$), количестве CD34+ клеток ($p=0,56$) и ЯСК ($p=0,84$) в трансплантате (Таблица 4).

Таблица 4 – Оценка количественных факторов в группах с приживлением трансплантата и с первичным неприживлением трансплантата. Критерий Манна-Уитни.

Фактор	Неприживление трансплантата мед. (абс.)	Приживление трансплантата мед. (абс.)	P=
Возраст реципиента	32 (19-55)	35 (18-59)	0,3
Возраст донора	43,8 (15-54)	40 (18-66)	0,49
Количество CD34+ кл.	3,7 (1,6-12,8)	3,96 (0,96-10,4)	0,56
Количество ЯСК	7,2 (1,5-14,9)	6,3 (2,2-14,5)	0,84

5.2 Оценка влияния факторов на восстановление гранулоцитопоза

Для оценки вероятности восстановления гранулоцитопоза проводилось исследование кумулятивной частоты восстановления гранулоцитопоза на день 30 после ТКМ в зависимости от исследуемых факторов. В анализ были включены данные всех 100 гапло-ТКМ. 11 пациентов, умерших до 28 дня без восстановления гранулоцитопоза, были цензурированы в связи с тем, что в этой группе не проводилось исследование химеризма. Среди проанализированных факторов наличие большой АВ0-несовместимости являлось единственным, влиявшим на восстановление гранулоцитопоза. Это согласуется с указанными выше данными о повышении частоты первичного неприживления. Наличие большой АВ0-несовместимости значительно снижало частоту восстановления гранулоцитопоза: 91,0% (95% ДИ 84,2-98,5%) без большой АВ0-несовместимости и 63,0% (95% ДИ 45,1-88,0%) ($p=0,023$) в группе с большой АВ0-несовместимостью (Рисунок 6).

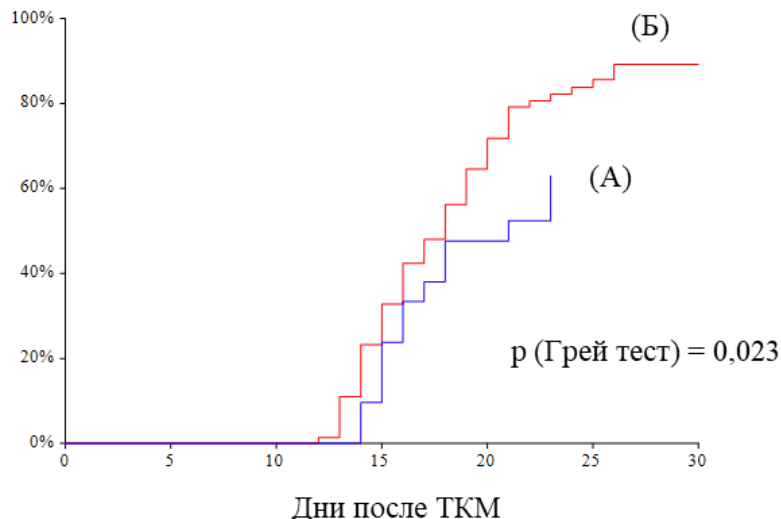
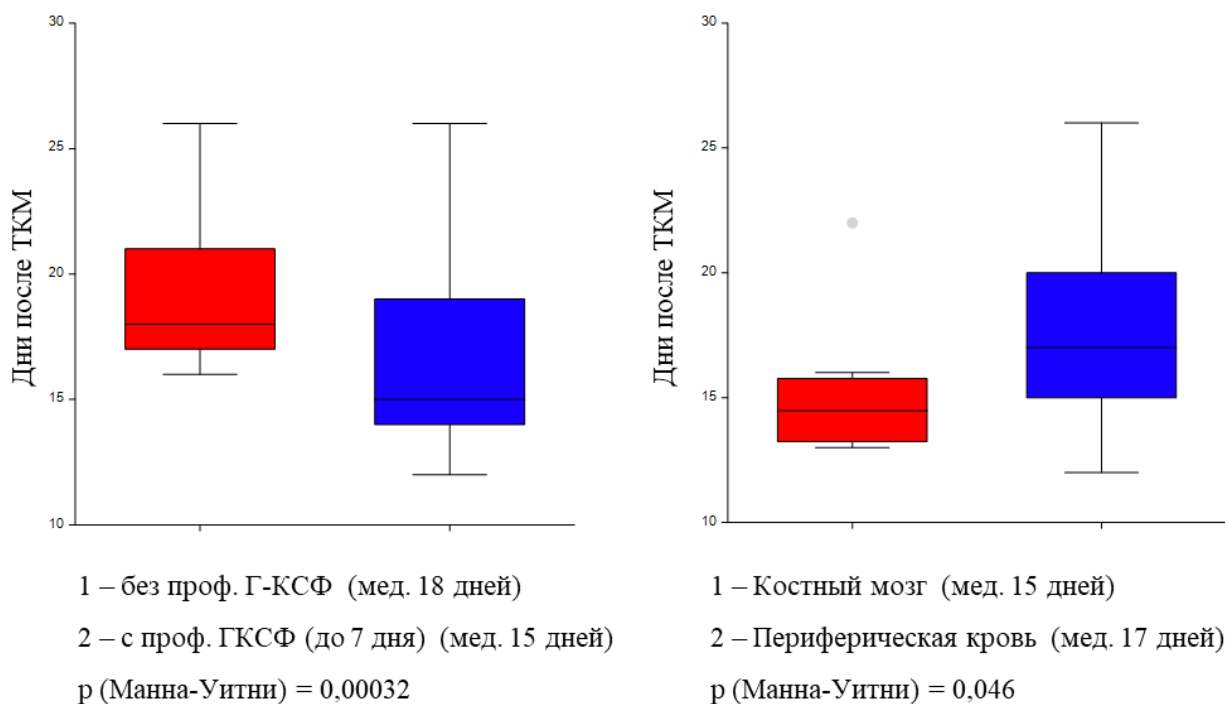


Рисунок 6 – Кумулятивная частота восстановления гранулоцитопоза на день 30 после ТКМ у пациентов после гапло-ТКМ с наличием большой АВ0-несовместимости (А) и ее отсутствием (Б).



Профилактическое использование Г-КСФ

Источник ГСК

Рисунок 7 – Восстановление гранулоцитопоза в зависимости от профилактического применения Г-КСФ и источника ГСК.

Для оценки сроков восстановления гранулоцитопоза было выбрано 77 случаев. В анализ включались пациенты с восстановившимся гранулоцитопозом после гапло-ТКМ. В данной группе пациентов наличие большой АВ0-несовместимости не влияло на скорость восстановления гранулоцитопоза: без большой АВ0-несовместимости медиана 17 дней (95% ДИ (15-18)) и с большой АВ0-несовместимостью – 16 дней (95% ДИ (15-21)) ($p=0,924$). Применение Г-КСФ в профилактическом режиме сокращало период до восстановления гранулоцитопоза на 3 дня. Медиана времени до дня восстановления в группе с профилактическим применением Г-КСФ составляла 15 дней (95% ДИ (14-16)), в группе с назначением Г-КСФ по показаниям – 18 дней (95% ДИ (17-20)) ($p=0,0003$). Использование костного мозга в качестве источника трансплантата также приводило к сокращению периода до восстановления гранулоцитопоза на 2 дня: костный мозг медиана 15 дней (95% ДИ (13-16)) и периферическая кровь – 17 дней (95% ДИ (16-18)) ($p=0,046$) (Рисунок 7). При этом малое количество пациентов с костным мозгом в качестве источника стволовых клеток не позволяет однозначно интерпретировать полученные результаты.

5.3 Сравнение факторов, влияющих на восстановления тромбоцитопоза

Восстановление тромбоцитопоза произошло после 58 гапло-ТКМ (58%), с медианой восстановления на 26-ой день (12-133). Кумулятивная частота восстановления тромбоцитопоза на день 60 после ТКМ оценивалась среди всех 100 гапло-ТКМ. 27 пациентов, умерших до 60 дня без восстановления тромбоцитопоза, были цензурированы.

Среди проанализированных факторов не было ни одного, имевшего статистическую значимость на восстановление тромбоцитопоза. Наблюдалась тенденция к снижению кумулятивной частоты восстановления тромбоцитопоза при реактивации ЦМВ в течении первых 15-и дней после ТКМ, а также при большой АВ0-несовместимости. Кумулятивная частота восстановления тромбоцитопоза на день 60 была соответственно: Без реактивации ЦМВ – 74,5% (95% ДИ 63,6-87,3%) и с реактивацией ЦМВ – 52,5% (95% ДИ 34,0-80,9) ($p=0,054$); без большой АВ0-несовместимости 72,8% (95% ДИ 62,2-85,2%) и с большой АВ0-несовместимостью 56,0% (95% ДИ 34,1-92,0%) ($p=0,063$) (Рисунок 8).

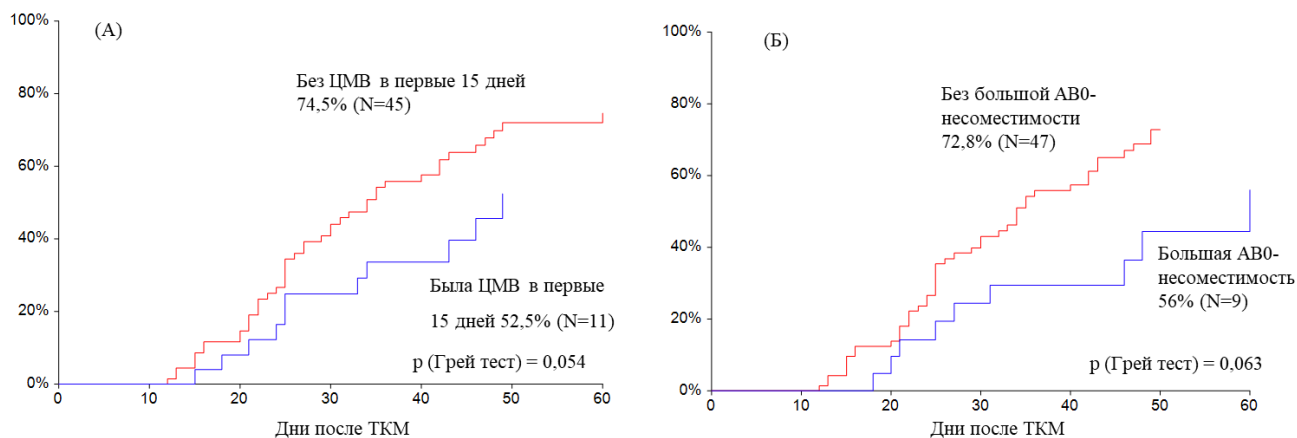


Рисунок 8 – Кумулятивная частота восстановления тромбоцитопоза на день 60 после ТКМ в зависимости от реактивации ЦМВ в первые 15 дней и наличия большой АВ0-несовместимости.

Для оценки сроков восстановления тромбоцитопоза были отобраны 58 случаев. В анализ включались случаи с приживлением тромбоцитопоза после гапло-ТКМ. Среди проанализированных количественных факторов наблюдалась статистически значимая отрицательная корреляция между количеством CD34+ клеток и ЯСК в трансплантате и сроком до восстановления тромбоцитопоза: для количества CD34+ клеток коэффициент корреляции = -0,331 ($p=0,011$); для количества ЯСК коэффициент корреляции = -0,291 ($p=0,027$). В дальнейшем пациенты были разделены на группы с ранним восстановлением тромбоцитопоза и поздним. Границей была выбрана медиана восстановления тромбоцитопоза – 25,5 дней. Группы соответственно составили: < 26 дней – 50% (N=29) и ≥ 26 дней – 50% (N=29). Были построены прогностические ROC-модели. Найдено пороговое значение для количества CD34+ клеток, равное $3,5 \times 10^6/\text{кг}$ с чувствительностью 48,3% и специфичностью 75,9%; для количества ЯСК – $6,3 \times 10^8/\text{кг}$ с чувствительностью 65,5%, специфичностью 65,5%. Медианы восстановления тромбоцитопоза в группах с уровнем CD34+ клеток в трансплантате $\leq 3,5 \times 10^6/\text{кг}$ и $> 3,5 \times 10^6/\text{кг}$ были соответственно: 30 дней - 95% ДИ (25-43) и 24,5 дней - 95% ДИ (21-32) ($p=0,03$). Медиана восстановления тромбоцитопоза в группах с уровнем ЯСК в трансплантате $\leq 6,3 \times 10^8/\text{кг}$ и $> 6,3 \times 10^8/\text{кг}$ были соответственно: 31 день - 95% ДИ (25-40) и 23 дня - 95% ДИ (21-27) ($p=0,016$) (Рисунок 9).

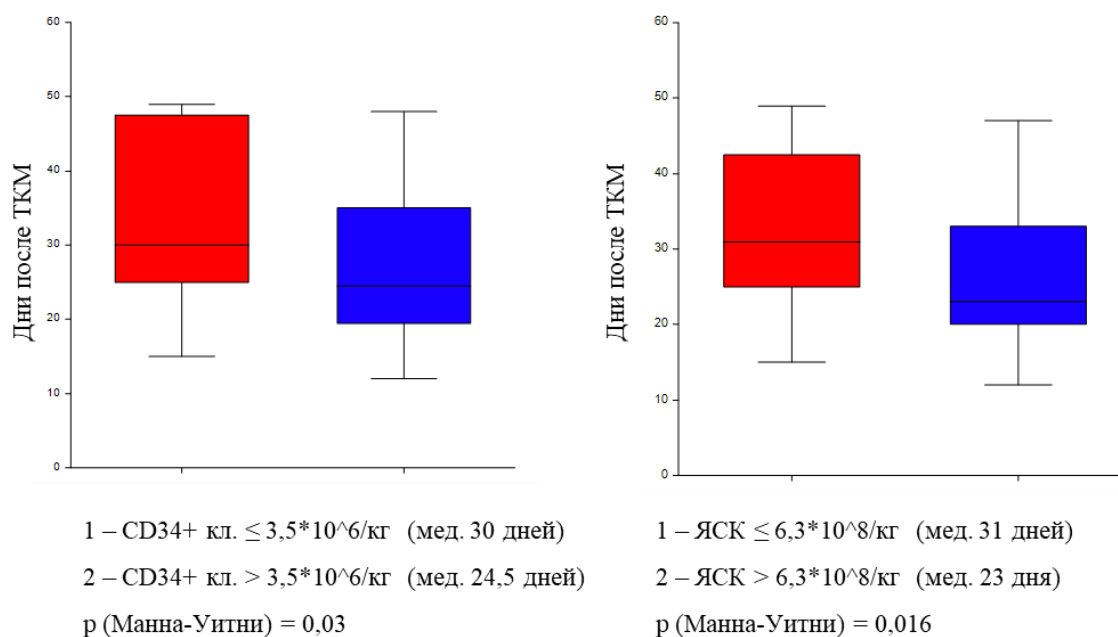


Рисунок 9 – Восстановление тромбоцитопоза в зависимости от количества CD34+ и ЯСК в трансплантате.

Таким образом, оптимальным представляется выбор гаплоидентичного донора без большой АВ0-несовместимости по группе крови. Профилактическое использование Г-КСФ позволяет сократить длительность нейтропении в среднем на 3 дня. При проведении заготовки ГСК желательное достижение количества CD34 клеток более 3,5 млн/кг, ЯСК более $6,3 \times 10^8$ /кг.

6) Оценка пациентов с первичным неприживлением трансплантата

Отдельно был проведен субанализ в группе пациентов с первичным неприживлением трансплантата (N=11). В данной группе у двух пациентов произошло восстановление гемопоэза за счет собственного костного мозга. Повторная аллогенная ТКМ была проведена у 5 пациентов (45,5%). Медиана срока от первой до второй ТКМ составила 57 дней (49-217). У 4 пациентов (36,4%) произошло приживление трансплантата после второй аллогенной ТКМ, у одной пациентки (9,1%) было неприживление трансплантата после второй ТКМ. У 3 пациентов была проведена смена донора, 2-ум пациентам проведена ТКМ от прежнего донора.

7) Анализ летальности пациентов после гаплоидентичной ТКМ

В анализ были включены все 100 случаев гапло-ТКМ (Таблица 5). Медиана наблюдения среди всех пациентов составила 8,5 месяцев, при этом среди выживших – 30,5 месяцев. За весь период наблюдения общая летальность составила 64,1% (N=59). В структуре летальности основными причинами смерти были: инфекционные осложнения 33,9% (N=20), РТПХ 23,7% (N=14), прогрессия основного заболевания 22,0% (N=13), первичное неприживление трансплантата 11,9% (N=7).

Был проведен анализ для оценки влияния сроков восстановления гемопоэза на общую выживаемость. Для оценки влияния сроков восстановления гранулоцитопоэза был проведен анализ в группе 72 пациентов. В анализ включались пациенты с восстановлением гранулоцитопоэза. Был проведен ROC-анализ влияния сроков восстановления гранулоцитопоэза на общую выживаемость, выбрано пороговое значение – день 25 с чувствительностью 7,7%, специфичностью 97%. В группах пациентов с восстановлением гранулоцитопоэза ≥ 25 дней (N=4) и < 25 дней (N=68) не выявлено значимой разницы в общей выживаемости ($p=0,657$).

Таблица 5 – Причины смертности пациентов после гапло-ТКМ.

	Общая летальности 64,1% (N=59)
Инфекция	33,9% (20)
РТПХ	23,7% (14)
Прогрессия	22,0% (13)
Первичное неприживление	11,9% (7)
ОНМК	5,1% (3)
ВОБ	1,7% (1)
ГМА	1,7% (1)

Для оценки влияния сроков восстановления тромбоцитопоэза на общую выживаемость была выбрана группа из 55 пациентов с восстановлением тромбоцитопоэза после гапло-ТКМ. Был проведен ROC-анализ зависимости общей выживаемости от сроков восстановления тромбоцитопоэза. Выбрано пороговое значение – 25 дней, с чувствительностью 72,0%,

специфичностью 43,3%. В группах пациентов с восстановлением тромбоцитопоза ≥ 25 дней (N=35) и < 25 дней (N=20) не выявлено значимой разницы в общей выживаемости ($p=0,247$).

ВЫВОДЫ

1. Проведение гаплоидентичной ТКМ по сравнению с HLA-совместимой родственной связано с увеличением риска развития первичного неприживания трансплантата (13,5% и 0% ($p=0,0082$)) и более медленным восстановлением тромбоцитарного роста: снижение кумулятивной частоты восстановления тромбоцитопоза (68,6% против 89,7% ($p<0,00001$)) и увеличение времени до восстановления тромбоцитопоза (мед. 26 против 19 дней ($p=0,0045$)).
2. Анти-HLA антитела обнаруживаются у 38,5% реципиентов костного мозга. В случае выбора донора без имеющихся к нему донорспецифических анти-HLA антител, сохраняется риск неприживания трансплантата после гаплоидентичной ТКМ с частотой до 13,4%.
3. Наличие большой АВ0-несовместимости между донором и реципиентом приводит к увеличению частоты развития первичного неприживания трансплантата: 35% против 7,2% ($p=0,004$) при проведении гаплоидентичной ТКМ.
4. Профилактическое применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора с 5-го дня после ТКМ позволяет сократить период нейтропении на 3 дня (мед. 15 против 18 дней ($p=0,0003$)). Содержание CD34+ клеток в трансплантате больше $3,5 \times 10^6/\text{кг}$ и количество ЯСК в трансплантате больше $6,3 \times 10^8/\text{кг}$ приводит к сокращению сроков до восстановления тромбоцитопоза (CD34+ клетки: мед. 24,5 против 30 дней ($p=0,03$)) (ЯСК: мед. 23 против 31 день ($p=0,016$)). Возраст и пол донора и реципиента, проведение криоконсервации трансплантата не оказывают влияния на восстановление гемопоэза.
5. У пациентов с первичным неприживлением трансплантата возможно восстановление донорского гемопоэза после повторной гаплоидентичной ТКМ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Проведение гапло-ТКМ является подходящей альтернативой при отсутствии HLA-совместимого родственного донора.

С целью снижения риска первичного неприживания трансплантата рекомендовано отдавать приоритет донорам, с которыми не будет большой АВ0-несовместимости по группе крови.

В случае развития первичного неприживания трансплантата, возможно проведение повторной гапло-ТКМ с целью достижения восстановления донорского гемопоэза.

Использование трансплантата с уровнем CD34+ клеток в трансплантате больше $3,5 \times 10^6/\text{кг}$ и количеством ЯСК в трансплантате больше $6,3 \times 10^8/\text{кг}$ позволяет сократить длительность тромбоцитопении.

Возможно использование криоконсервации трансплантата при необходимости заблаговременной заготовки ГСК, без ухудшения результатов приживания трансплантата.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бутылин П.А. Экспериментальные модели изучения механизмов острой реакции трансплантат против хозяина (РтПх) на грызунах / П.А. Бутылин, Р.Ш. Бадаев, Д.В. Моторин // Трансляционная медицина. – 2015. – №. 2-3. – С. 90-97.
2. Моторин Д.В. Проведение гаплоидентичной трансплантации костного мозга (гапло-ТКМ) с использованием посттрансплантационного циклофосфана: опыт одного центра / Д.В. Моторин, Р.Ш. Бадаев, Д.В. Бабенецкая, Н.А. Ильина, Т.О. Силина, Г.Г. Бараташвили, В.В. Иванов, Ю.А. Алексеева, А.Ю. Зарицкий // Cellular Therapy and Transplantation (CTT). – 2016. – Т. 5 – №3(16) – С. 51-53

3. Бадаев Р.Ш. Профилактическое применение азациитидина у пациентов с острыми миелоидными лейкозами после гаплоидентичной аллоТКМ / Р.Ш. Бадаев, Д.Б. Заммoeва, Л.Л. Гиршова, Д.В. Бабенецкая, Н.А. Ильина, Ю.А. Алексеева, А.Ю. Зарицкий, Д.В. Моторин // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2019. – Т. 12. – № 1. – С. 37-42
4. Motorin D. Haploidentical SCT in patients with high risk AML: experience of one center. D. Motorin, R. Badaev, D. Zammoeva, L. Girshova, D. Babenetskaya, N. Ilyina, T. Silina, Y. Alexeeva, V. Ivanov, A. Zaritskiy / Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia – 2017 – September – Vol 17 – S290-S291
5. Zammoeva D. Allogeneic Stem Cell Transplantation in CML Patients with History of Accelerated Phase and Blast Crisis: Comparison of Haploidentical and Matched Related Stem Cell Transplantation. D. Zammoeva, D. Motorin, R. Badaev, N. Il'ina, D. Babenetskaya, A. Titov, E. Ovsyannikova, N. Lazorko, N. Siordia, E. Lomaia, A. Zaritskey // Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia – 2018 – September – Vol 18 – S227
6. Zammoeva D. Hematopoietic Recovery After Haploidentical SCT, Comparison with Results of Matched Related SCT (MRD-SCT). D. Zammoeva, R. Badaev, D. Babenetskaya, N. Il'ina, J. Alexeeva, A. Zaritskey, D. Motorin // Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia – 2019 – September – Vol 19 – S261

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОБ – веноокклюзионная болезнь печени
 Г-КСФ – гранулоцитарные колониестимулирующие факторы
 Гапло-ТКМ – гаплоидентичная родственная трансплантация костного мозга
 ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
 МДС – миелодиспластический синдром
 ОВ – общая выживаемость
 ОМЛ – острый миелобластный лейкоз
 ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 СРБ – С-реактивный белок
 ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
 ТКМ – трансплантация костного мозга
 ТМА – тромботическая микроангиопатия
 ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз
 ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз
 ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция
 ЯСК – ядродержащие клетки
 HLA – human leukocyte antigens, человеческий лейкоцитарный антиген
 CD – cluster of differentiation, кластер дифференцировки
 РТ-Су – post-transplant cyclophosphamide, посттрансплантационный циклофосфан