

# Трансплантация КОСТНОГО МОЗГА



Трансплантация костного мозга  
(гемопоэтических стволовых  
клеток) – процедура, которая восстанавливает  
кроветворение после миелотоксического  
воздействия высоких доз химиопрепаратов  
или ионизирующего облучения  
(кондиционирования) с использованием  
гемопоэтических стволовых клеток донора

# Виды ТКМ

Существует несколько видов трансплантаций костного мозга в зависимости от того, как она проходит, и кто является его донором:

1. Сингенная трансплантация:

Донор костного мозга или стволовых клеток является близнецом.

2. Аллогенная трансплантация:

Донор костного мозга или стволовых клеток является членом семьи — обычно это брат или сестра.

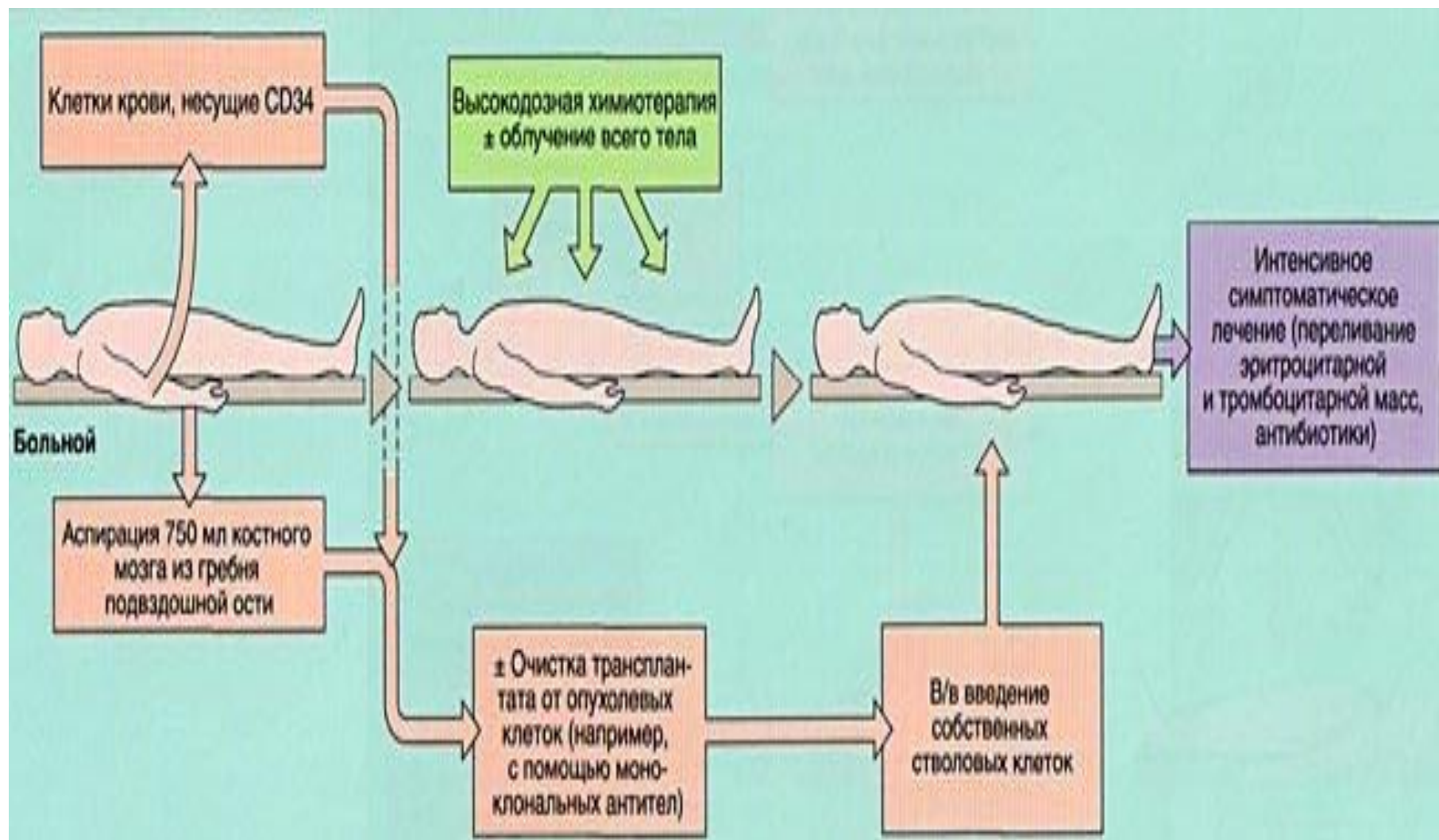
3. Аутологическая трансплантация:

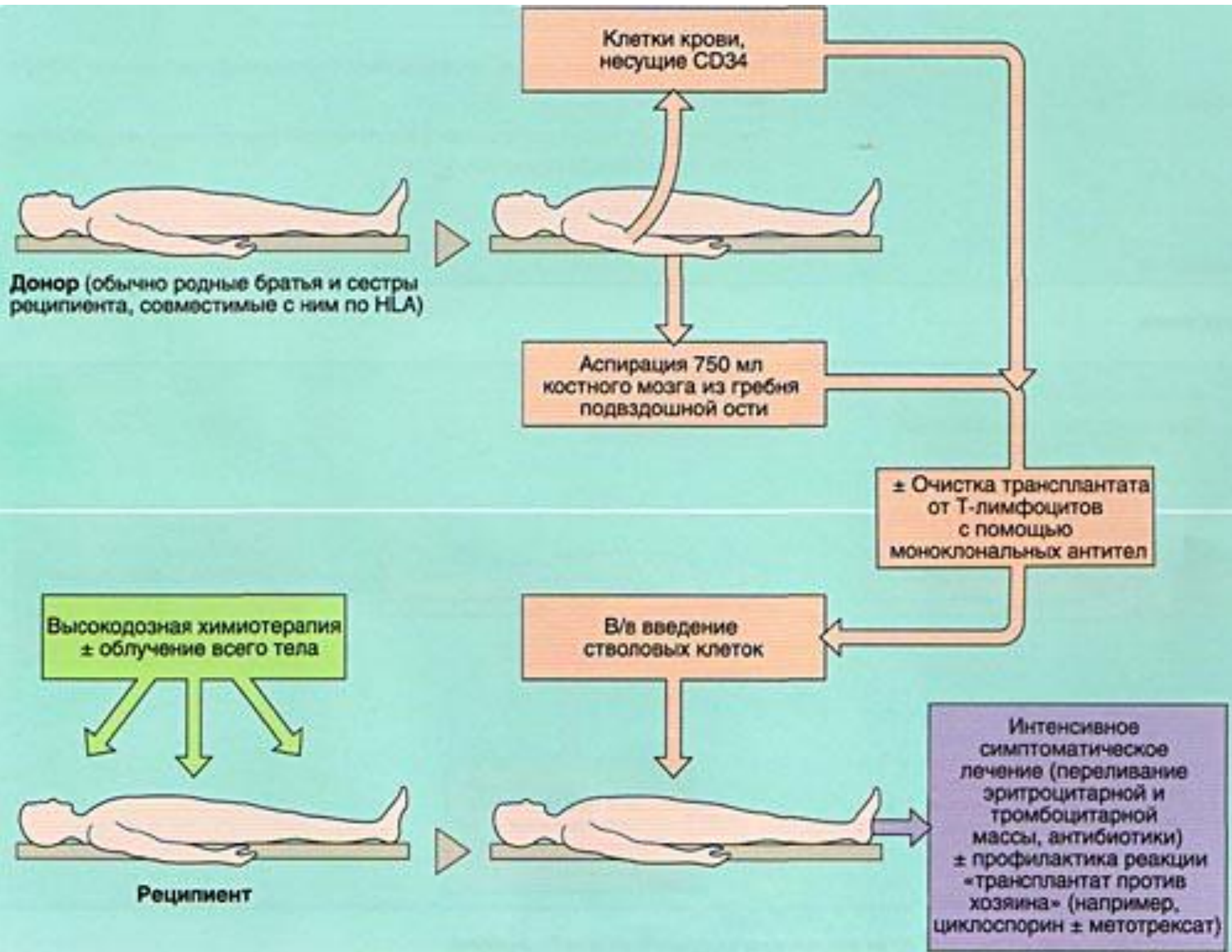
Донор костного мозга или стволовых клеток является сам пациент.

4. Пересадка стволовых клеток крови:

Донорские стволовые клетки собираются из крови, а не из костного мозга. В сущности это та же трансплантация, иной только является форма забора донорского материала

5. Пересадка пуповинных клеток





# Классификация показаний для ТКМ с градацией уровней доказательности (ЕВМТ, 2009)

	Уровни доказательности
I	по крайней мере, одно хорошо выполненное рандомизированное исследование
II	по крайней мере, одно хорошо спланированное клиническое исследование без рандомизации; когортные или «случай-контроль» аналитические исследования; драматическая эффективность в неконтролируемых исследованиях
III	мнение экспертов, базирующиеся на клиническом опыте; описательные исследования; заключения экспертных комитетов

Аббревиатура	описание
	Классификация показаний для ТКМ
S	хорошо обоснованное показание, результаты ТКМ превосходят нетрансплантационные технологии
CO	показание, базирующееся на положительных результатах в небольших когортах пациентов, требуется тщательное сравнение соотношения польза/риск с учетом индивидуальных критериев
D	имеется небольшой опыт, требующий продолжения исследований, ТКМ должна проводиться в рамках клинического исследования (рандомизированного многоцентрового или пилотного в центре, специализирующемся на данном показании или варианте ТКМ), включает в себя фундаментально новые направления в лечении некоторых болезней
GNR	результаты обычного лечения удовлетворительные/хорошие, риски ТКМ не оправданы или клинические ситуации крайне неблагоприятного прогноза при которых шанс положительного исхода ТКМ слишком мал, с учетом известные риски для донора при аллоТКМ

# Показания к проведению ТКМ при АА у взрослых

Статус заболевания	сиблинг	Совместимый неродственный	Частично совместимый неродственный и родственный	Аутологичная
Нетяжелая форма	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
Тяжелая форма	S/II	S/II	CO/II	GNR/III



# Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- беременность;
- психические заболевания;
- неконтролируемые бактериальные, вирусные, грибковые инфекции на фоне адекватной терапии;
- отсутствие подписанного пациентом, родственниками информированного согласия на проведение ТКМ;
- отсутствие подписанного донором информированного согласия на забор ГСК.

# Требования к подготовке пациента:

- Обследование реципиента
- Консультации соответствующих специалистов при наличии хронических очагов инфекций и/или сопутствующих заболеваний, для проведения санации и коррекции терапии при необходимости
- С пациентом проводится беседа о возможных рисках, осложнениях и исходах, связанных с лечением. Пациент и родственники должны подписать информированное согласие на проведение ТКМ
- Обследование донора

# Принципы кондиционирования

Кондиционирование (от англ. Conditioning-обработка; англ. condition состояние; лат. conditio –условие)- подготовительный курс перед введением ГСК, который может включать химиотерапию, лучевую терапию в некоторых случаях в комбинации с иммуносупрессивными препаратами

- режим кондиционирования обеспечивает достижение трех целей:
  - ✓ «создание пространства»;
  - ✓ иммуносупрессия;
  - ✓ эрадикация остаточной болезни.

Современные схемы кондиционирования многочисленны и разнообразны .

По степени миелотоксического действия в настоящее время режимы кондиционирования разделяют на

- ✓ миелоаблативные
- ✓ пониженной интенсивности
- ✓ немиелоабластивные.

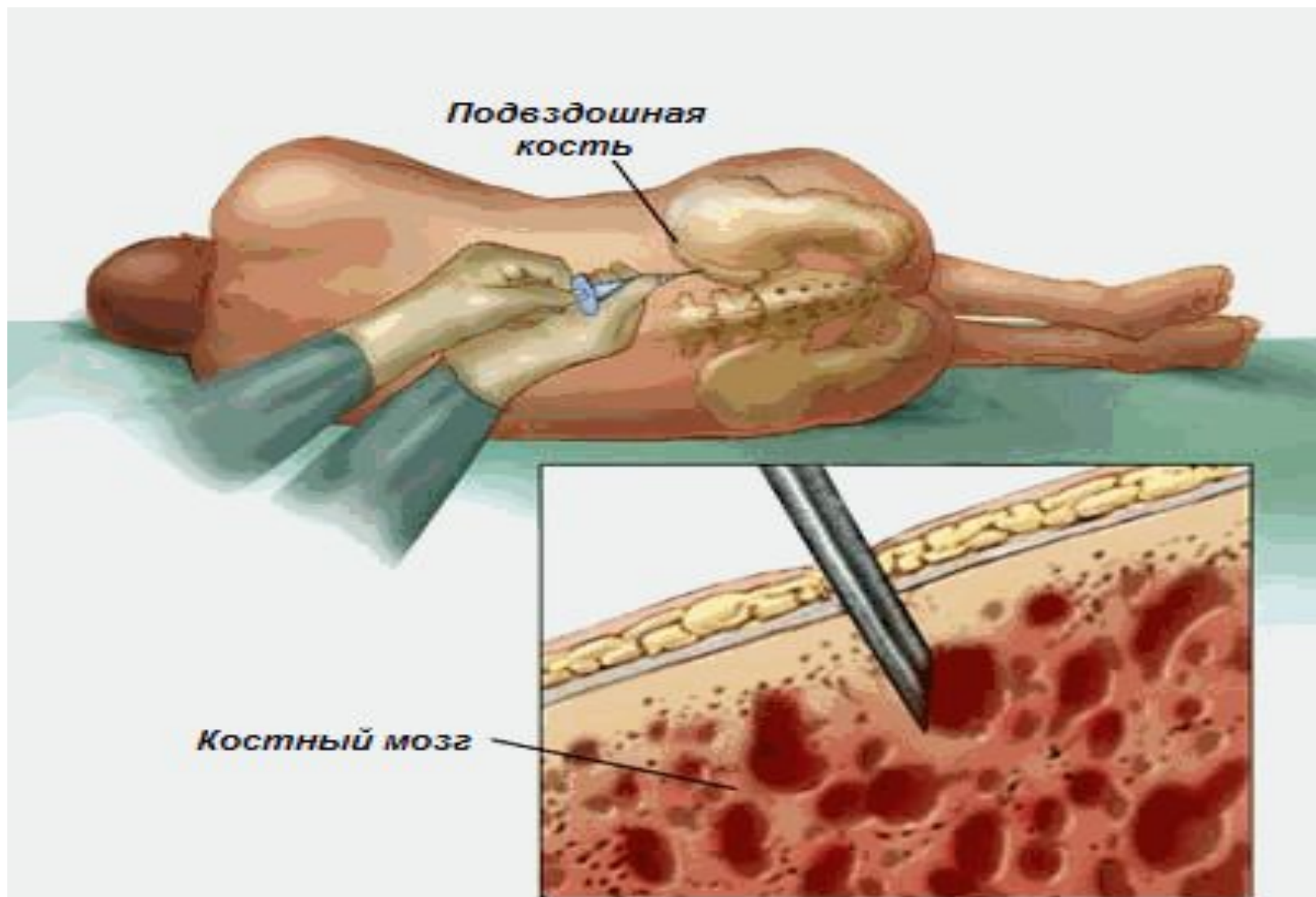
Режим кондиционирования	Определение
MAC	<p>После кондиционирования в течение 1-3 недель развивается глубокая панцитопения и миелоабляция. Панцитопения длительная, как правило необратимая, и в большинстве случаев со смертельным исходом, если не происходит приживления ГСК и восстановления кроветворения</p> <p>Классический миелоаблативный режим (MAC) –Bu/Cy(BU16 mg/m<sup>2</sup>+ Cy120 mg/kg)–PeterJ.Tutschka</p>
NMA	<p>Режим кондиционирования, после которого цитопения не глубокая и не продолжительная и кроветворение может восстановиться при отсутствии поддержки ГСК</p>
RIC	<p>Режим, который не может быть отнесен к MAC или RIC</p> <p>Классический режим пониженной токсичности (первоначально до появления термина относимый к NMA) был предложен Shimon Slavin –Flu/Bu (Flu 150 mg/m<sup>2</sup> + Bu 8 mg/kg).</p>

# Выбор источника ГСК

- Для проведения ТКМ в качестве источника ГСК может использоваться костный мозг, периферические ГСК или их комбинация

Наиболее распространен путь получения стволовых клеток из периферической крови, т.к. он является наиболее простым и наименее травматичным для больного. Так как количество стволовых гемопоэтических клеток в периферической крови незначительно, необходима специальная стимуляция, позволяющая увеличить их массу в периферической крови. Для этого используют циклофосфан и колониестимулирующие факторы (КСФ) или только КСФ. После стимуляции стволовые клетки крови собирают с помощью сепаратора. При ММ предпочтительным источником аутоГСК являются клетки периферической крови, так проведение миелоэкспфузии у данной группы пациентов связано с высокой травматичностью (остеолитические изменения в костях).

Аспирация костного мозга производится под эндотрахеальным наркозом из задних гребней подвздошной кости. Для этого используют удлиненные иглы типа иглы Кассирского и шприцы объемом 20 см<sup>3</sup>, содержащие гепарин. Во избежание значительного разведения периферической кровью из каждого прокола кости аспирируют не более 5-6 мл костномозговой взвеси, которую фильтруют и помещают в специальные контейнеры. В каждом контейнере подсчитывают количество ядродержащих клеток. Для восстановления кроветворения при АутоТКМ требуется получить не менее  $1,5 \times 10^6$  ядродержащих клеток на кг массы тела реципиента. Аутологичный костный мозг может быть очищен от примеси злокачественных клеток с использованием цитостатиков. Для сохранения жизнеспособного костного мозга перед АутоТКМ (между аспирацией и инфузией клеток проходит от 2-3 недель до нескольких лет) после фракционирования его консервируют в жидком азоте под защитой криопротектора (чаще всего - диметилсульфоксида). Хранение замороженных клеток осуществляется при  $-196$  гр.С в жидком азоте.





# Требования к клеточности трансплантата

В качестве источника ГСК может использоваться:

- нативный (BM) или праймированный (G-BM) костный мозг;
- периферическая кровь после мобилизации (G-PB);
- их сочетание (BM+G-PB, G-BM+G-PB) –микст-трансплантат.

Конечная доза CD34+ клеток в трансплантате менее  $2,0 \times 10^6$  клеток/кг массы тела реципиента расценивается как плохая мобилизация. Наиболее значимым фактором, который влияет на успех мобилизации является возраст: увеличение возраста на 1 год снижает шанс успешной мобилизации на 5,6%. Оптимальная доза ГСК составляет  $4,0-5,0 \times 10^6$  клеток/кг массы тела реципиента

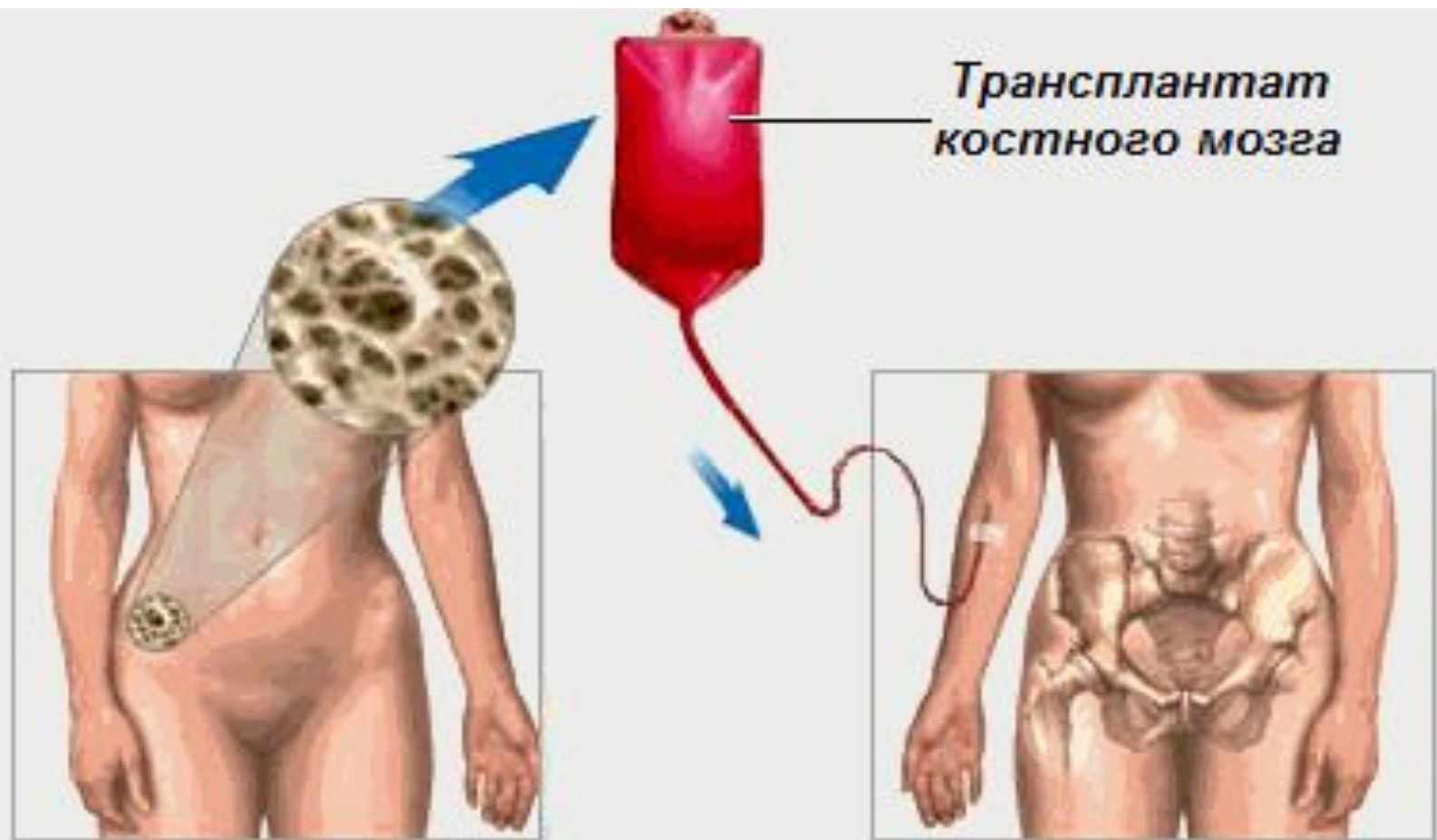
# Процедура инфузии ГСК

Инфузия ГСК проводится в день 0. При использовании микст-трансплантата возможно проведение инфузии ГСК в разные дни (например, Д0 и Д+1 или Д0 и Д+7)

- При введении более 200 мл взвеси ГСК, наличии анти-А или анти-В антител у реципиента (титр более 1:16), большой или двунаправленной (комбинированной) несовместимости по системе АВ0 предварительно проводится гидратация –1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия в/в со скоростью 1 мл/мин одновременно с инфузией ГСК, 2 мл/мин через 30 минут и при хорошей переносимости –3 мл/мин.

- Размораживание криоконсервированных ГСК проводят на водяной бане непосредственно перед введением при температуре 37-38 °С.
- Перед инфузией ГСК в основной ход центрального венозного катетера проводится премедикация:
  - ✓ Преднизолон (или метилпреднизолон) 1 мг/кг внутривенно или дексаметазон 4 мг внутривенно;
  - ✓ Ондансетрон 8-16 мг внутривенно;
  - ✓ При эмоциональной лабильности пациента – диазепам 10 мг внутривенно, медленно.

- При использовании криоконсервированных ГСК всем пациентам проводят ингаляцию увлажненного кислорода через носовые катетеры или лицевую маску. В процессе инфузии пациента наблюдает реаниматолог, мониторируются АД, диурез, ЭКГ, насыщения артериальной крови кислородом, температура. Первая порция мочи после процедуры направляется на общеклиническое исследование.
- В случае выявления эритроцитурии, клинических признаках гемолиза (боли в поясничной области, животе, озноб, олигурия, анурия) дополнительно проводится исследование уровня креатинина, мочевины, ЛДГ, электролитов, гаптоглобина, прямой и непрямой пробы Кумбса.
- При проведении ТГСК, пациенты могут нуждаться в интенсивной поддержке компонентами крови. Трансфузии компонентов крови, в свою очередь, приводят к различным осложнениям



*Трансплантат  
костного мозга*

*Донор*

*Реципиент*

*Клетки костного мозга донора  
заселяют заново костный мозг  
реципиента*

- Высокие дозы химиопрепаратов и ионизирующего облучения, применяемые в режиме кондиционирования, оказывают влияние на все органы и ткани реципиента, вызывая ранние и поздние (вторичные) осложнения. Существует ряд осложнений, инициирующим фактором которых, является повреждение эндотелия, вследствие воздействия химиопрепаратов и/или ионизирующего облучения. Данные осложнения развиваются в течение 30 –60 дней после проведения ТКМ, имеют клинические особенности, но четкие диагностические критерии отсутствуют. Повреждение эндотелия, также играет роль в развитии РТПХ.

# Ранние осложнения

- Геморагический цистит
- Веноокклюзионная болезнь печени
- Синдром приживления /предприживления
- Диффузный геммарагический алвеолит
- Синдром идиопатический пневмонии
- Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с ТКМ
- Неприживление трансплантата, отторжение трансплантата, дисфункция трансплантата.
- Инфекционные осложнения ,сепсис
- Острая РТПХ

# Синдром приживления /предприживления

Диагностические критерии (TR Spitzer) :

Большие критерии:

- лихорадка  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ , неинфекционной этиологии;
- эритематозная сыпь, покрывающая  $>25\%$  поверхности тела, неаллергической этиологии;
- некардиогенный отек легких, проявляющийся диффузными легочными инфильтратами и развитием гипоксии.
- Малые критерии:
- нарушение функции печени (повышение общего билирубина  $\geq 2$  мг/дл, печеночных трансаминаз  $\geq 2$  норм);
- почечная недостаточность (увеличение креатинина  $\geq 2$  раза от исходного уровня);
- увеличение веса  $\geq 2,5\%$  от исходного;
- транзиторная энцефалопатия, несвязанная с другими причинами.
- Диагноз ES устанавливается при наличии всех трех основных критериев или двух основных критериев и одного или нескольких малых критериев. Также ES должно сопровождаться приживлением в течение 96 часов (количество нейтрофилов  $> 500$  / мл в течение 2 дней подряд)
- Лечение Es заключается в применении ГКС 1мг/кг х2 р/сут



# Неприживление трансплантата

- Неприживление трансплантата констатируется при не достижении уровня лейкоцитов  $>200$  кл/мкл на Д+21. [50]. Неприживление трансплантата приводит к высокой заболеваемости и смертности, вследствие развития инфекционных осложнений на фоне длительной нейтропении и дисфункции органов вследствие токсичности, препаратов, применяемых в режиме кондиционирования. Частота неприживления трансплантата от 2 до 20%, и зависит от различных факторов, таких как источник стволовых клеток и режим кондиционирования, основное заболевания, HLA-несовместимость и наличие анти-HLA антител.

# Дисфункция трансплантата

- Дисфункция трансплантата (ДТ) диагностируется при развитии 2х или 3х-ростковой цитопении (гемоглобин  $<100$  г/л, количество нейтрофилов  $<1,0 \times 10^9$ /л, количество тромбоцитов  $<30 \times 10^9$ /л) на 30й день после ТКМ, зависимости от трансфузий, в сочетании гипопластическим или апластическим костным мозгом, при полном донорском химеризме, отсутствии тяжелой РТПХ и рецидива

# Отторжение трансплантата

- Приживление трансплантата определяется, как достижение устойчивого уровня нейтрофилов более 500 кл/мкл в периферической крови. Соответственно, отторжением трансплантата является существенное снижение количества донорских клеток после успешного приживления. Отторжение трансплантата – серьезное жизнеугрожаемое осложнение, частота развития менее 5%. Оно может быть связано с недостаточным количеством пересаженных ГСК

# Индикаторы эффективности

- Нейтрофильное приживление –повышение уровня лейкоцитов более 1,0 тыс/мкл в течение трех последовательных дней после трансплантации;
- Тромбоцитарное приживление –повышение уровня тромбоцитов более 25 тыс/мкл при отсутствии трансфузий;
- Достижение (сохранение) ответа (ремиссии) на терапию в зависимости от нозологической формы. Критерии описаны в соответствующих нозологических протоколах. • Достижение полного донорского химеризма (более 95% клеток реципиента имеет донорское происхождение) или неполного донорского химеризма (5-95% клеток имеют донорское происхождение), определенное молекулярно-генетическим методом.

# Классификация РТПХ (NIH Consensus Conference, 2014 EBMТ, 2012)

Категория Острая РТПХ	Время появления симптомов	Признаки острой РТПХ	Признаки хронический РТПХ
Классическая острая	≤100 дней	+	-
Персистирующая , рекуррентная , поздняя острая	>100 дней	+	-

Хроническая РТПХ			
Классическая хроническая	Без ограничения по времени	-	+
Overlap синдром	Без ограничения по времени	+	+

# Острый РТПХ

Наиболее часто при острой РТПХ поражаются кожа, печень и желудочно-кишечный тракт.

- Преимущественная локализация высыпаний на лице, ладонях и подошвах, ассоциация с гипербилирубинемией или диареей
- Острая РТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта проявляется секреторной диареей, тошнотой, рвотой, анорексией, потерей веса, болями в животе. В тяжелых случаях в стуле появляется кровь, связанная с изъязвлением слизистой кишки.
- Печеночная РТПХ проявляется желтухой, повышением уровня конъюгированного билирубина, АЛТ и гаммаглутамилтранспептидазы. Дополнительными клиническими проявлениями острой РТПХ могут быть болезненная гепатомегалия, потемнение мочи, посветление стула, задержка жидкости. Неспецифические симптомы: лихорадка, снижение аппетита, тошнота. В тяжелых случаях развивается кожный зуд, связанный гиперхолалемией.



# Хронический РТПХ

- Кожа : Пойкилодерма, Лихеноидные изменения , Локализованная склеродерма, Склеротический лишай
- Слизистая ротовой полости: Лихеноидные изменения
- Половые органы : Атрофический вагинит или сращивание половых губ и клитора(у женщин) Фимоз, рубцовые изменения или стеноз уретры, мочеиспускательного отверстия(у мужчин)
- ЖКТ: Стриктуры или стеноз в верхней или средней трети пищевода
- Легкие : Облитерирующий бронхиолит, диагностированный с использованием биопсии. Синдром облитерирующего бронхиолита (может быть связан с РТПХ если имеются признаки хронической РТПХ других органов)
- Мышцы и фасции : Фасциит Вторичные контрактуры или тугоподвижность
- Также могут поражаться глаза , ногти, кровь и иммунная система



# Поздние осложнения

- Поражение глаз
- Поражение кожи и придатков
- Поражение полости рта и зубов
- Дисфункция щитовидной железы
- Нарушение функции репродуктивных органов
- Неинфекционные нарушения респираторного тракта
- Кардиальные нарушения
- Болезни сосудистой системы
- Метаболический синдром
- ХПН
- Печеночная дисфункция и синдром перегрузки железом
- Костная патология
- Поздние онкогематологические осложнения
- Развития вторичных злокачественных новообразований