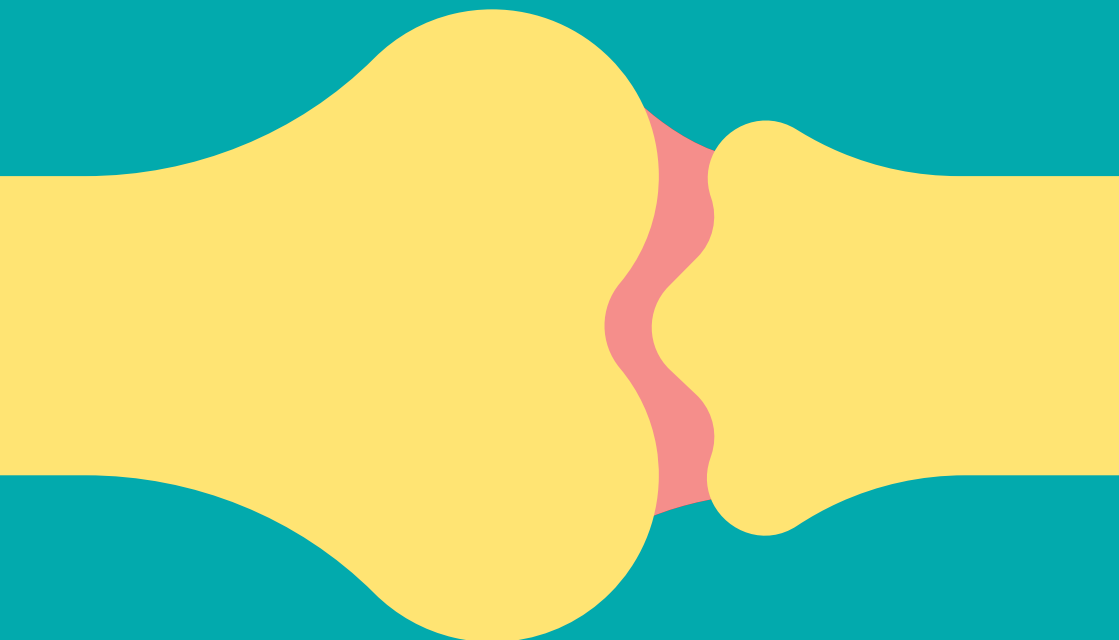




# Трансплантация донорского КОСТНОГО МОЗГА

Профессор Рон Рам, отделение трансплантации  
костного мозга и клеточной терапии,  
Медицинский центр им. Сураски, Тель-Авив



## Что такое костный мозг и стволовые клетки?

Костный мозг находится во всех длинных костях тела (таких как кости конечностей и таза), и именно здесь формируются клетки кровеносной системы. Клетки крови в нашем организме делятся на три основные группы: эритроциты, транспортирующие кислород с помощью гемоглобина; лейкоциты, которые также называют клетками иммунной системы, так как они играют важную роль в борьбе с инфекциями; и тромбоциты, ответственные за свертывание крови и предотвращение кровотечений. Все эти клетки образуются из стволовых клеток. Они появляются еще в период внутриутробного развития и сохраняются на протяжении всей жизни человека. Клетки иммунной системы, лейкоциты, также образованные из стволовых клеток, помимо борьбы с инфекциями, активно действуют и в отношении клеток, которые подверглись аномальным изменениям (такие изменения называются мутациями), и которые со временем могут перерасти в раковые клетки. Следовательно, функция клеток иммунной системы - предотвращать развитие ракового процесса и останавливать его еще тогда, когда он находится в самом начале.

## Почему развивается рак кровеносной системы, например лейкомия?

Существует множество типов рака кровеносной системы- лимфопролиферативные заболевания, такие как лимфома, хронический лимфоцитарный лейкоз и миелома; миелоидные заболевания, например, хронический миелоидный лейкоз; миелопролиферативные заболевания (включая миелофиброз);

острые лейкозы. Принято считать, что при этих заболеваниях, и особенно при острых лейкозах, рак развивается из-за того, что иммунная система не распознает мутации в предраковых клетках.

## **Что такое донорская трансплантация костного мозга и как она помогает в лечении рака?**

Трансплантация костного мозга — это процесс, при котором клетки костного мозга пациента заменяются стволовыми клетками донора. Эти клетки-предшественники растут и делятся в костном мозге пациента, формируя все клетки крови, в том числе лейкоциты. В свою очередь, лейкоциты, включая клетки иммунной защиты, должны начать процесс распознавания раковых клеток и вызвать иммунный ответ против них. Это явление называется эффектом «трансплантат против болезни» (Graft vs Malignancy). Если происходит забор новых стволовых клеток у донора, это называется трансплантацией донорского костного мозга.

## **Когда проводят трансплантацию костного мозга от донора?**

Трансплантация костного мозга от донора рекомендуется при лечении острого миелоидного лейкоза у пациентов, относящихся к группе высокого риска, а иногда и к группе среднего риска после первоначального лечения (индукции). Если на первом этапе трансплантация не проводилась и произошел рецидив лейкемии, тогда также выполняется трансплантация костного мозга. Трансплантация костного мозга применяется и при остром миелоидном лейкозе, который плохо поддается химиотерапии. Еще несколько лет назад при остром лимфобластном лейкозе

в большинстве случаев выполнялась трансплантация костного мозга. Сегодня, однако, решение о проведении этой процедуры принимают в зависимости от реакции заболевания на лечение, и пересадку костного мозга от донора проводят, как правило, только тогда, когда пациент с лейкозом не достигает полного ответа на лечение. Трансплантация донорского костного мозга также проводится при миелодиспластическом синдроме, лимфоме, миеломе и миелопролиферативных заболеваниях, таких как миелофиброз. Однако у пациентов с этими заболеваниями имеется сложный комплекс факторов, которые необходимо принимать во внимание, и не в каждом подобном случае можно прибегнуть к трансплантации донорского костного мозга. Трансплантация донорского костного мозга выполняется при врожденных иммунных заболеваниях и болезнях накопления у детей.

### **Откуда берут клетки для трансплантации костного мозга и как проводится исследование для подбора донора?**

На поверхности большинства клеток крови расположены белковые участки, так называемые HLA, которые позволяют клеткам иммунной системы атаковать или не реагировать на клетки, экспрессирующие эти белки. Иммунная система распознает знакомые ей участки HLA и не атакует клетки, экспрессирующие эти белки. Если все эти белковые участки идентичны, донор полностью соответствует пациенту. Если совпадают только некоторые участки, говорят о частичном совпадении. Идеальный донор для любой трансплантации - брат или сестра с полным совпадением HLA. Неродственный донор,

который числится в международных базах данных и участки HLA которого полностью совпадают с таковыми у реципиента, также считается предпочтительным донором. В последние годы, с развитием технологий трансплантации, было установлено, что донор-член семьи с частичным совпадением HLA (обычно совместимость наполовину - гаплоидентичность) также является предпочтительным донором. Если подходящий донор не найден, можно рассмотреть возможность трансплантации стволовых клеток из пуповинной крови.

В прошлом забор стволовых клеток осуществлялся путем их аспирации непосредственно из костного мозга донора. Эта процедура проводилась в операционной под наркозом и длилась несколько часов. Сегодня в большинстве случаев забор стволовых клеток донора осуществляют из периферической крови после введения ему факторов роста (G-CSF), которые мобилизуют стволовые клетки из костного мозга в периферическую кровь. Донорская кровь проходит через сепаратор (аферез), и стволовые клетки отделяются от крови. Еще один источник стволовых клеток - пуповинная кровь. Существенным преимуществом стволовых клеток, полученных из пуповинной крови, является то, что не требуется полного совпадения и трансплантация может быть выполнена даже от донора, имеющего лишь частичное совпадение.

### **Какие оценочные исследования проводятся перед трансплантацией?**

Перед трансплантацией реципиент и донор проходят обследование, включающее в себя исследование систем

организма на выявление сопутствующих заболеваний, общий анализ крови, анализ на группу крови и антитела, а также на наличие вирусов и различных инфекционных агентов. Эти инфекционные агенты в большинстве случаев указывают на инфекцию, возникшую в молодом возрасте. Некоторые вирусы, такие как цитомегаловирус (CMV) и вирус Эпштейна-Барр (EBV), в молодом возрасте зачастую вызывают лишь легкие заболевания (например, болезнь поцелуев), но они остаются в организме в скрытом состоянии и если их активность возобновляется, это может привести к развитию серьезных заболеваний. Наличие этих вирусов иногда влияет на выбор донора. Перед трансплантацией пациенту также делают эхокардиограмму, проверяют функции легких, состояние зубов, оценивают необходимость сохранения фертильности и выполняются другие анализы для оценки функционирования органов.

## **Как проводится пересадка донорского костного мозга?**

Процедура состоит из нескольких этапов. Первый этап - терапевтическое лечение, которое иногда включает в себя облучение всего организма. Терапия может быть высокоинтенсивной, при которой полностью разрушаются клетки костного мозга (миелоаблативная терапия) или она может проводиться при уменьшенной химиотерапевтической дозе (немиелоаблативная терапия). Решение о выборе протокола лечения зависит от возраста пациента, фонового заболевания, типа заболевания и от того, находится ли оно в стадии ремиссии или нет, а также от выбранного типа донора. Этот этап длится несколько дней. В конце этапа проводится

донорская трансплантация стволовых клеток. Введение клеток обычно осуществляется внутривенно с помощью катетеризации центральной вены (систем PICC - line или Hickman) и длится несколько часов. Побочных эффектов при этом не наблюдается. Второй этап – период времени от трансплантации до повышения показателей крови. В течение нескольких недель после трансплантации донорские стволовые клетки начнут делиться и развиваться в костном мозге пациента, пока полностью не заменят предыдущие клетки. В это время часто отмечаются побочные эффекты, основные из которых- бактериальные и грибковые инфекции, мукозит (воспаление слизистых оболочек органов пищеварения), нарушение функции печени, выпадение волос. С развитием поддерживающей терапии значительно улучшилось качество лечения всех побочных эффектов и профилактика осложнений. В экстремальных ситуациях эти побочные эффекты могут угрожать жизни пациента. Третий этап наступает после того, как донорские стволовые клетки приживаются и улучшаются показатели крови. На этом этапе риск инфекций снижается, и обычно пациента выписывают домой при постоянном врачебном наблюдении в рамках дневного стационара.

### **Что такое болезнь «трансплантат против хозяина»?**

После того, как имплантат приживается и показатели крови повышаются, примерно у половины пациентов наблюдается гиперактивность имплантата по отношению к тканям тела пациента. Это явление называется болезнью «трансплантат против хозяина» (GRAFT vs. HOST DISEASE – GVHD). Такая реакция встречается примерно у 50% пациентов и является значимым

фактором заболеваемости и смертности после трансплантации донорского костного мозга. Необходимо различать болезнь «трансплантат против хозяина» в ее острой форме (ACUTE GRAFT vs. HOST DISEASE), которая развивается в первые месяцы после трансплантации и может поражать кишечник, кожу и печень, а также болезнь «трансплантат против хозяина» в хронической форме (CHRONIC GRAFT vs. HOST DISEASE), которая обычно появляется через 4-6 месяцев после трансплантации и может поражать многие ткани организма (чаще всего глаза, рот, кожу и подкожную клетчатку, а у женщин - влагалище). Фактически, болезнь «трансплантат против хозяина» в ее хронической форме имеет очень широкий спектр клинических симптомов, весьма напоминающих симптомы «аутоиммунных» заболеваний (таких как волчанка или хронические заболевания суставов). Заболеваемость, связанная с реакцией «трансплантат против хозяина» в ее хронической форме, имеет чрезвычайно серьезные медицинские и экономические последствия. Например, среднее время лечения пациента составляет от двух до трех лет, и фактически около 15% пациентов нуждаются в длительном медикаментозном лечении в течение более семи лет. У этих пациентов частота развития инфекций и тяжесть их выраженности выше по сравнению с реципиентами, у которых заболевание не развилось. Болезнь «трансплантат против хозяина» тяжелой степени вызывает снижение качества жизни, значительное ухудшение функциональных возможностей пациентов и повышение заболеваемости, связанной с трансплантацией. В то же время реакция «трансплантат против хозяина» в хронической форме оказывает положительное



влияние в плане снижения частоты рецидивов основного злокачественного заболевания после трансплантации по сравнению с пациентами, у которых не развилась реакция «трансплантат против хозяина».

Наряду с переливанием донорских клеток пациент получает лечение, направленное на профилактику развития реакции «трансплантат против хозяина» или, по крайней мере, снижение ее выраженности. Профилактическое лечение основано на сочетании таких препаратов, как циклоспорин, такролимус, метотрексат и салцепт. Еще одна возможность предотвратить заболевание — введение циклофосфида после трансплантации. При этом методе лечения применяются стероиды и, если нет быстрого ответа, используются такие препараты, как руксолитиниб (Jakafi), белумосудил (Rezurock), ибрутиниб (Imbruvica) и облучение лимфоцитов (ЕСР). В настоящее время исследуются другие методы лечения, например, терапия лекарствами, предотвращающими специфическую активность трансплантированных клеток, и специализированные клеточные методы лечения, такие как терапия мезенхимальными клетками. В ходе исследований изучается эффективность этих методов в лечении болезни «трансплантат против хозяина».

## **Распространенные инфекции во время трансплантации донорского костного мозга**

Инфекции часто развиваются в течение всего процесса трансплантации, но характерно то, что различные инфекционные агенты появляются в разное время после этой процедуры. После инфузии клеток и до повышения показателей крови часто

наблюдаются бактериальные и грибковые инфекции (например, кандидоз). В этих случаях обычно проводят профилактическое лечение антибиотиками и противогрибковое лечение. Вирусные инфекции на этом этапе встречаются редко, однако проводится профилактическое лечение ацикловиром для предупреждения герпесных инфекций и инфекций, вызываемых опоясывающим лишаем (или ветряной оспой).

Для больных с реакцией «трансплантат против хозяина» в начальной фазе типичны вирусные и грибковые инфекции, а в хронической — также бактериальные инфекции. Распространенной вирусной инфекцией у этих больных является цитомегаловирус. Часто развиваются сезонные вирусы, такие как грипп, риновирус и другие.

### **Что такое цитомегаловирус и каковы методы лечения?**

Около 70% населения Израиля инфицированы цитомегаловирусом (ЦМВ). Как уже упоминалось, при подавлении иммунной системы, которое происходит вследствие трансплантации, вирус переходит из латентного состояния в активное. Различают ЦМВ-инфекцию, когда происходит повышение уровня вируса в крови, и заболевание, когда одновременно с повышением уровня вируса в крови появляются и системные симптомы. Начиная с первых недель после трансплантации наличие вируса в крови контролируют с помощью обычного анализа крови, чтобы начать специализированное лечение уже тогда, когда инфекция есть, но до того, как разовьется заболевание.

Сегодня пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга, получают летермовир (Prevymis) для профилактического лечения вируса в первые месяцы после трансплантации. Этот метод предотвращает заражение вирусом в течение первых 3 месяцев после проведения процедуры. Однако при прекращении приема препарата через три месяца необходимо продолжать следить за уровнем вируса в крови, так как вирус может снова появиться. Исследования, проведенные в последние годы, показали значительно более высокие показатели выживаемости после трансплантации у пациентов, получавших профилактическое лечение. В настоящее время проводятся дополнительные исследования по продлению приема препарата до первых шести месяцев после трансплантации. Препарат не имеет значительных побочных эффектов, но необходимо принимать во внимание лекарственные взаимодействия, поэтому врач должен изменить дозировку других препаратов, которые пациент получает в процессе трансплантации.

При вирусной инфекции возможно медикаментозное лечение с помощью ганцикловира для внутривенной инфузии, валганцикловира в таблетках или фоскарнета для внутривенного введения. Продолжительность лечения составляет несколько недель, при этом контролируют уровень вируса в крови и прекращают лечение примерно через неделю после снижения уровня вируса. Эти препараты имеют значительные побочные эффекты: ганцикловир и валганцикловир вызывают снижение показателей крови, а фоскарнет - нарушение функции почек и изменение солевого состава крови. Новый препарат, который, как ожидается, поступит в продажу в ближайшем будущем, —

марибавир. Этот препарат используется в тех случаях, когда вирус не реагирует на другие препараты или при значительных побочных эффектах на препараты, перечисленные выше.

Когда речь идет не просто об инфекции, а о заболевании с поражением органов (таких как пищеварительная система, глаза, нервная система, печень), медикаментозное лечение продлевают и назначают на многие недели, а иногда и месяцы. ЦМВ-заболевание сегодня встречается редко, но когда оно развивается, это вызывает значительные сопутствующие заболевания и даже смерть.

### **Как проводится долгосрочное наблюдение после трансплантации костного мозга?**

1. В каждой больнице есть отделение долгосрочного наблюдения за реципиентами донорского костного мозга. В отделении осуществляют наблюдение в следующих аспектах:
2. Основное заболевание - каждые несколько месяцев проводится серия исследований костного мозга и диагностической визуализации в зависимости от типа основного заболевания, по поводу которого была проведена трансплантация костного мозга. Цель последующего наблюдения - выявление рецидива заболевания на ранней стадии для своевременного начала лечения лекарственными средствами.
3. Функционирование трансплантата - каждые несколько месяцев проводится наблюдение за функциями трансплантата, которое включает в себя, помимо рутинного анализа крови,

контроль процентного содержания донорских клеток и клеток реципиента (тест на химеризм) и рутинное морфологическое исследование костного мозга, чтобы убедиться, что все линии клеток крови развиваются правильно.

4. Инфекционный мониторинг и вакцинация – осуществляются в первые годы, особенно у пациентов, у которых развивается реакция «трансплантат против хозяина», или часто бывают различные инфекции. Примерно через год после трансплантации пациента направляют в соответствии с регламентом Министерства здравоохранения для проведения плановой программы вакцинации. Таким пациентам настоятельно рекомендуются вакцины против сезонного гриппа и пневмонии. При прекращении профилактической лекарственной терапии (от цитомегаловируса) иногда наблюдается повторное появление вируса в крови. Поэтому продолжать врачебное наблюдение абсолютно необходимо. Иногда приходится возобновлять медикаментозное лечение.
5. Эндокринная функция – после трансплантации костного мозга достаточно часто происходят нарушения в работе щитовидной железы и кальциевого и костного обмена. Нарушение половой функции также не является редкостью. Наблюдение за возможными осложнениями зачастую проводится в сотрудничестве с местной эндокринологической клиникой.
6. Нарушения обмена веществ - вследствие лечения, подавляющего иммунную систему, и приема стероидов часто развивается диабет и метаболические нарушения, которые включают в себя нарушения липидного обмена в крови и

различные сосудистые заболевания. Особую роль при этих заболеваниях играет ранняя диагностика и своевременное терапевтическое вмешательство.

7. Поддерживающая терапия, которая включает в себя консультации психолога, диетолога, социального работника и физиотерапевта, помогает справиться с проблемами и всесторонне взглянуть на проблемы и их решение.
8. Особое внимание к женской репродуктивной функции – причиной ее нарушения является сочетание гормональных изменений и реакции «трансплантат против хозяина». Очень важно регулярно проходить осмотр у специалиста, который знаком с возможными осложнениями после трансплантации костного мозга.

Длительное врачебное наблюдение после трансплантации очень важно для диагностики, предотвращения и лечения побочных эффектов трансплантации, а значит, и для улучшения качества и продолжительности жизни пациента.



Этот информационный буклет издан организацией Halil A-Or (израильский центр для пациентов с заболеваниями крови). Буклет входит в серию брошюр о лейкемии, лимфоме, миелопролиферативных новообразованиях и сопутствующих заболеваниях крови. Экземпляры буклета можно получить в организации Halil A-Or, для чего необходимо связаться с нами. Halil A-Or – некоммерческая организация, которая зависит от пожертвований и помощи общественности. Просим поддержать нашу деятельность.

**Пожертвования можно сделать:**

Переводом денежных средств на счет организации Halil A-Or, банк Ха-Поалим, филиал 459, счет 566660;

или отправив чек по указанному ниже адресу.

**Связаться с нами:**

Тел.: 054-6060422.

ул. Эхуда Манора 5, кв. 2703, Нетания, 4652100

info@halil.org.il. www.halil.org.il