

О. В. НЕЧАЙ, Н. Ф. МИЛАНович, Е. В. ДЗЮБА, О. М. МОРОЗОВА, Ю. С. СТРОНГИН

## ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА». РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) является единственным радикальным методом терапии для ряда гемабластозов и депрессий кроветворения. Вероятность нахождения родственного полностью совместимого донора составляет не более 25 %. Регистры доноров гемопоэтических стволовых клеток увеличивают шансы нахождения неродственного донора. С учетом увеличения аллотГСК за счет неродственных полностью и частично совместимых доноров возникает необходимость выявления дополнительных факторов риска развития посттрансплантационных осложнений, таких как острая реакция «трансплантат против хозяина» (оРТПХ) с целью подбора адекватного режима иммуносупрессии после аллотГСК. В статье представлены результаты ретроспективного анализа факторов риска развития оРТПХ на основе изучения клинико-демографических показателей реципиентов, а также лабораторно-демографических характеристик доноров и клеточных характеристик трансплантата.

**Ключевые слова:** аллогенная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток, реакция «трансплантат против хозяина».

*Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) is the only radical therapy for a number of hemablastoses and hematopoietic depressions. The probability of finding a related fully compatible donor is no more than 25 %. Hematopoietic stem cell donor registries increase the chances of finding an unrelated donor. Taking into account the increase in alloHSCT due to unrelated fully and partially compatible donors, there is a need to identify additional risk factors for the development of post-transplant complications, such as acute graft-versus-host disease (aGVHD) in order to select an adequate immunosuppression regimen after alloHSCT. This article presents the results of a retrospective analysis of risk factors for the development of aGVHD based on the study of clinical and demographic indicators of recipients, as well as laboratory and demographic characteristics of donors and cellular characteristics of the graft.*

**Key words:** allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease.

**HEALTHCARE. 2024; 11: 13—17**

**RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE. RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY**

**O. Nechay, N. Milanovich, A. Dziuba, O. Morozova, Y. Strongin**

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллотГСК) зачастую является единственным методом терапии многих гемабластозов, позволяющим достичь полного излечения. Благодаря прогрессу в подходах к трансплантации и надлежащему пред- и посттрансплантационному уходу расширяются показания для проведения аллотГСК, находятся новые точки приложения данного метода терапии. Однако, несмотря на значительный прогресс, самым значительным препятствием для широкого применения аллотГСК является трансплантационная летальность, достигающая в ряде случаев 20—30 %. Основной причиной трансплан-

тационной летальности является острая реакция «трансплантат против хозяина» (оРТПХ), которая развивается у 30—70 % пациентов [1—3]. В случае острой формы летальность может достигать 40 % [4], при хронической — 10 %.

Наиболее эффективным методом предотвращения летальности от осложнений аллотГСК является профилактика оРТПХ. Золотым стандартом профилактики с 1970-х гг. является использование ингибитора кальциневрина (циклоспорина А) в сочетании с низкими дозами метотрексата [5]. Однако данный вид профилактики наиболее эффективен при родственной совместимой трансплантации,

в то же время аллоТГСК от неродственных доноров, которые составляют основную часть трансплантаций [6], связаны со значительной частотой оРТПХ и высокой летальностью. Поэтому для реципиентов аллоТГСК от неродственных доноров разработка новых подходов профилактики имеет крайне важное практическое значение.

На сегодняшний день большинство исследований в области профилактики оРТПХ связано с поиском новых комбинаций иммunoсупрессивных препаратов. Внедрение в практику новых режимов профилактики смогло снизить риск летальности, связанной с оРТПХ, что привело к росту трансплантаций от альтернативных доноров, таких как частично совместимые родственные и неродственные доноры [6]. В настоящее время неродственного полностью или частично совместимого донора можно найти для 85—90 % пациентов, однако требуются дальнейшие исследования, чтобы результаты трансплантации от альтернативных доноров стали сопоставимы золотому стандарту — родственной совместимой трансплантации.

Поэтому одним из аспектов изучения оРТПХ является оценка риска ее развития на основании изучения факторов риска, которые позволили бы предсказать развитие оРТПХ и прогнозировать эффективность ее лечения [2]. Классическими факторами риска развития оРТПХ длительное время являлись: HLA-совместимость между донором и реципиентом, источник трансплантата, несовместимость по полу между донором и реципиентом, интенсивность режима кондиционирования, возраст реципиента [7]. Однако режимы профилактики в настоящий момент быстро меняются и модифицируются, и те факторы, которые были важны при классических подходах, могут не играть роли при использовании новых препаратов, поэтому изучение клинических факторов риска на фоне использо-

вания новых протоколов крайне значимо для трансплантационной науки.

Цель исследования — определить частоту развития оРТПХ после аллоТГСК, установить факторы риска ее развития.

## Материал и методы

Проведена ретроспективная оценка частоты и степени тяжести оРТПХ у 70 пациентов с различными онкогематологическими заболеваниями, прошедших процедуру аллоТГСК в гематологическом отделении трансплантации костного мозга ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» в период с 1 января 2015 г. по 1 января 2019 г. Анализ проведен на основании изучения данных медицинской документации стационарного пребывания пациентов и их амбулаторного наблюдения. Анализ полученных данных производился с помощью программ Statistica 8.0 и Statistica 12.0.

## Результаты и обсуждение

Для установления факторов риска развития оРТПХ была проведена оценка клинико-демографических характеристик пациентов и доноров (таблица).

Возраст пациентов варьировал от 18 до 59 лет (медиана — 31,5 года); возраст доноров — от 8 до 63 лет (медиана — 30 лет). Основными нозологиями, при которых проводили аллоТГСК, являлись острый миелоидный и острый лимфобластный лейкозы (31 и 18 пациентов соответственно). От родственных доноров в полной ремиссии было трансплантировано 32 пациента: в первой ремиссии — 15 пациентов, во второй — 11, в третьей — 3 пациента. У 3 пациентов на момент начала режима кондиционирования диагностирована минимальная остаточная болезнь (МОБ+). От неродственного донора трансплантированы 38 пациентов (32 — от полностью совместимых доноров, 6 —

### Клинико-демографическая характеристика пациентов

Характеристика	Показатель
Количество пациентов	70
Возраст, лет, Ме	31,5 [18—59]
Пол:	
— жен.	26 (37,1 %)
— муж.	44 (62,9 %)
Основное заболевание:	
— ОМЛ	31 (44,2 %)
— ОЛЛ	18 (25,7 %)
— бифенотипический лейкоз	2 (2,9 %)
— неходжкинская лимфома	2 (2,9 %)
— хронический миелолейкоз	5 (7,1 %)
— миелодиспластический синдром	3 (4,3 %)
— апластическая анемия	7 (1,0 %)
— первичный миелофиброз	2 (2,9 %)
Вид трансплантации:	
— аллогенная	70 (100 %)
— родственная	32 (45,7 %)
— неродственная	38 (54,3 %)
— полностью совместимая	32 (84,2 %)
— частично совместимая	6 (15,8 %)
Источник трансплантата:	
— периферические стволовые клетки	49 (70,0 %)
— костный мозг	21 (30,0 %)
Режим кондиционирования (для аллотГСК):	
— миелоаблативный	23 (32,9 %)
— сниженной интенсивности	47 (67,1 %)
Использование ТОТ в кондиционировании	11 (15,7 %)
Режим профилактики оРТПХ:	
— циклоспорин А/такролимус + МТХ	24 (34,2 %)
— АТГ	35 (50,0 %)
— посттрансплантационный циклофосфамид	11 (15,8 %)

Примечание: ОМЛ — острый миелоидный лейкоз;  
ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз;  
ТОТ — тотальное облучение тела;  
МТХ — метотрексат; АТГ — антитимоцитарный глобулин.

от частично совместимых): 15 находились в первой ремиссии, 14 — во второй, 1 — в третьей ремиссии. У 8 пациентов на момент начала режима кондиционирования констатирована МОБ+. В рецидиве трансплантированы 8 пациентов: 3 — во втором рецидиве, 2 — в третьем, 1 — в четвертом, 2 — в бластном кризе хронического миелолейкоза.

Среди родственных аллотГСК источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) преимущественно был костный мозг — 22 (68,8 %) пациента; у 37 (97,4 %) пациентов группы неродственных аллотГСК источником ГСК была периферическая кровь.

Выбор режима предтрансплантационной подготовки (кондиционирования) зависел от нозологической формы и стадии заболевания, возраста, коморбидности и предлеченности пациента.

Острая форма РТПХ развились у 34 (45,3 %) пациентов. Чаще всего наблюдали поражение кожи (15 (44,1 %) пациентов) и сочетанное поражение кожи, печени и кишечника (14 (41,1 %)). Изолированное поражение печени и кишечника развилось у 3 (8,8 %) и 2 (5,9 %) пациентов соответственно (рис. 1).

Преимущественно развивалась оРТПХ II и III степени (10 (29,4 %) и 14 (41,1 %) пациентов соответственно); 3 (8,8 %) пациента с оРТПХ IV степени тяжести умерли по причинам, связанным с оРТПХ.

В результате проведения статистической обработки полученных результатов для пациентов ретроспективного исследования были установлены факторы риска (рис. 2).

- Кожа
- Печень
- Кишечник
- Кожа + печень + кишечник

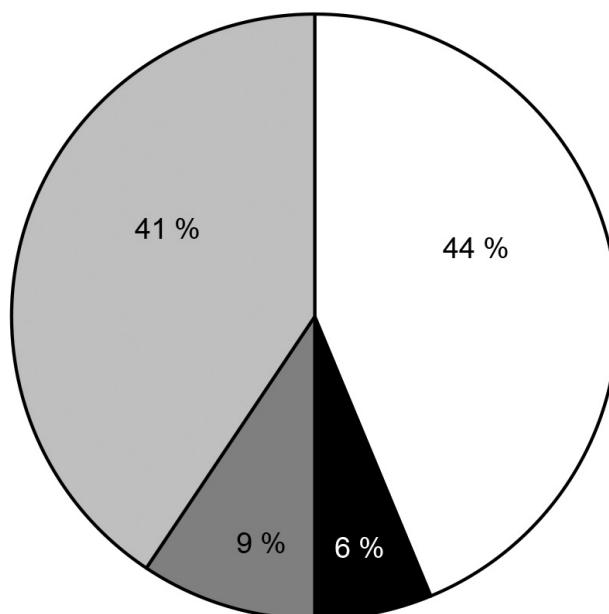


Рис. 1. Системы пораженных органов при развитии острой реакции «трансплантат против хозяина»

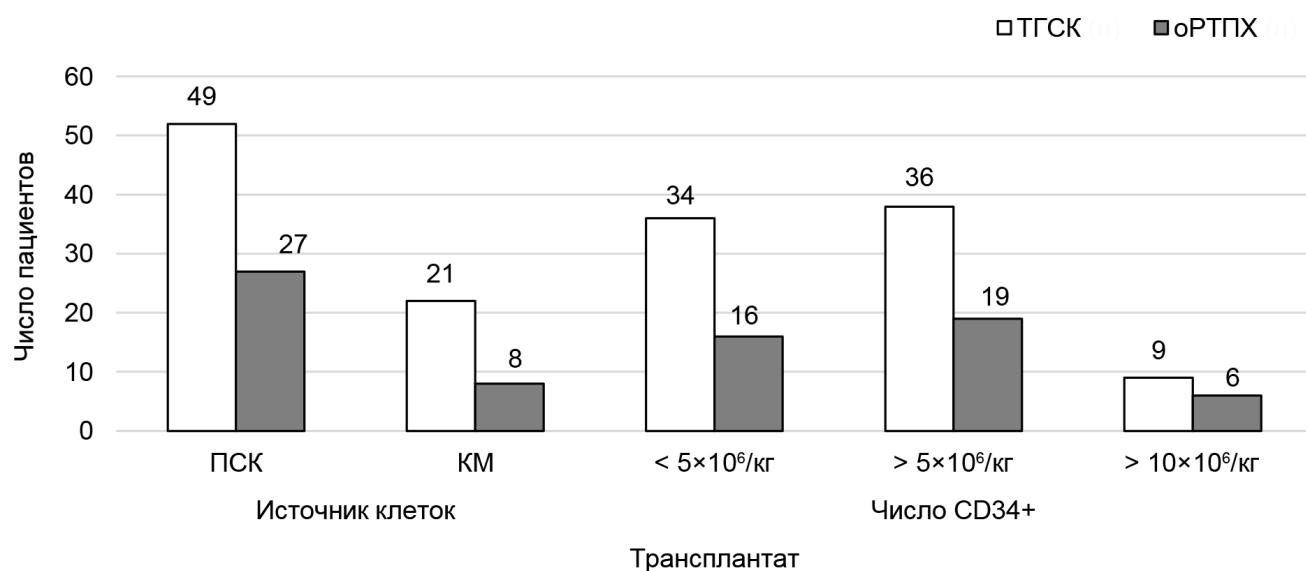


Рис. 2. Развитие острой реакции «трансплантат против хозяина» в зависимости от клеточных характеристик трансплантата:  
ПСК — периферические стволовые клетки; КМ — костный мозг

Несовместимость в системе HLA (9/10) стала причиной развития оРТПХ у 8 (23,5 %) пациентов ( $p = 0,007$ ). С несовместимостью в локусе А трансплантированы 2 пациента, в локусе С — 4 пациента, с несовместимостью в локусах В и DRB1 — по 1 пациенту. Среди данных пациентов оРТПХ IV степени развилась у 2 пациентов и окончилась летальным исходом.

Использование в качестве трансплантата стволовых клеток, мобилизованных из периферической крови, вызывало оРТПХ у 27 пациентов из 49 (55,1 %), в то время как у реципиентов трансплантата, полученного из костного мозга, оРТПХ развилась у 8 пациентов из 21 (31,6 %) ( $p = 0,05$ ).

Экстремально высокая клеточность трансплантата также повышала риск развития оРТПХ: частота возникновения при уровне клеток CD34+ в трансплантате до  $5 \times 10^6/\text{кг}$  веса пациента составила 47,1 %, при числе клеток CD34+ более  $5 \times 10^6/\text{кг}$  — 52,8 %, а при клеточности, превышающей  $10 \times 10^6/\text{кг}$ , — 66,7 % ( $p = 0,05$ ).

Статистически значимым благоприятным фактором установлена серопозитивность пары донора и реципиента цитоме-

галовирусом. Среди данных пациентов частота развития оРТПХ составила 26,8 % ( $p = 0,014$ ). В то время как для различия в серопозитивности цитомегаловирусом пары донор — реципиент в данном исследовании статистически значимой зависимости установить не удалось ( $p > 0,99$ ).

Для ряда общепризнанных ранее факторов риска развития оРТПХ не удалось достичь статистически значимых различий. К таким факторам относятся: пол и возраст донора и реципиента, различия в системах АВО ( $p = 0,52$ ) и Rh ( $p = 0,909$ ) пары донор — реципиент, использование миелоаблативного режима кондиционирования ( $p = 0,704$ ), выполнение трансплантации в рецидиве заболевания ( $p = 0,42$ ).

## Выводы

1. Острая РТПХ является одним из наиболее частых осложнений после аллоТГСК. По частоте развития (45,3 %) наши результаты сопоставимы с мировыми данными. В эпоху динамично расширяющихся показаний для проведения аллоТГСК активное внедрение в практику трансплантаций от частично совместимых доноров, в том числе гаплоидентичных,

установление факторов риска развития оРТПХ позволяет заранее предопределять вероятность тяжелых посттрансплантационных осложнений, выбирать донора с минимальным количеством факторов риска, а в режиме профилактики использовать наиболее оптимальные комбинации иммуносупрессивных препаратов для конкретного пациента.

2. При возможности выбора донора, согласно результатам исследования, очередность выбора донора такова: родственный полностью совместимый донор — неродственный полностью совместимый донор — неродственный частично совместимый донор.

Благоприятным фактором установлена обоядная серопозитивность цитомегаловирусом пары донор — реципиент.

В качестве источника трансплантата предпочтительнее использовать костный мозг, чем периферические стволовые гемопоэтические клетки.

Экстремально высокая клеточность трансплантата повышает риск развития оРТПХ. Оптимальный уровень CD34+, по данным исследования,  $4,8 [0,8—7,7] \times 10^6/\text{кг}$ .

#### **Контактная информация:**

Нечай Оксана Валерьевна — врач-гематолог гематологического отделения трансплантации костного мозга № 3.

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии.

Ул. Семашко, 8, 220045, г. Минск.  
Сл. тел. +375 17 207-96-34.

#### **Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: О. В. Н., Н. Ф. М.  
Сбор информации и обработка материала: Е. В. Д., О. М. М., Ю. С. С., О. В. Н., Н. Ф. М.

Статистическая обработка данных: О. В. Н.

Написание текста: О. В. Н.

Редактирование: Н. Ф. М.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO) / A. Bacigalupo [et al.] // Blood.* — 2001. — Vol. 98, № 10. — P. 2942—2947.
2. *Ferrara, J. Graft vs. Host Disease / J. Ferrara, H. J. Deeg, K. R. Cooke.* — Taylor & Francis, 2004. — 672 p.
3. *Allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia refractory to induction chemotherapy / A. R. Zander [et al.] // Cancer.* — 1985. — Vol. 56, № 6. — P. 1374—1379.
4. *Prognostic value of response after upfront therapy for acute GVHD / R. M. Saliba [et al.] // Bone Marrow Transplant.* — 2012. — № 47 (1). — P. 125—131.
5. *Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft-versus-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial / R. Storb [et al.] // Blood.* — 1989. — Vol. 73, № 6. — P. 1729—1734.
6. *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report / J. R. Passweg [et al.] // Bone Marrow Transplant.* — 2018. — № 53 (9). — P. 1139—1148.
7. *Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria / M. E. Flowers [et al.] // Blood.* — 2011. — Vol. 117, № 11. — P. 3214—3219.

Поступила 03.10.2024

Принята к печати 25.10.2024