



ВИДЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ: АЛЛОГЕННАЯ И АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ.

Турсунова Шарифа Камолиддиновна

Студентка факультета медицины

Ташкентского Международного университета Кимё

Узбекистан, г. Ташкент

Аннотация

Трансплантация костного мозга на сегодняшний день является самым важным методом лечения гематологических онкологических заболеваний у взрослых и детей, вызывающих тяжёлую заболеваемость (например, лейкозы, лимфомы, апластическую анемию, серповидноклеточную анемию, врожденные иммунодефициты). В этой статье рассмотрены современные подходы к проведению аутологичной и аллогенной трансплантации, источники стволовых клеток и пути их введения. Особое внимание уделено возрастным категориям пациентов и контролю осложнений, а также современные методы трансплантологии.

Ключевые слова

Трансплантация костного мозга, аутологическая и аллогенная трансплантация, пуповинная кровь, HLA – система, реакция «трансплантат против хозяина» (GVHD), гемопоэтические стволовые клетки, криоконсервация, кондиционирование, реинфузия клеток, приживление трансплантата.

Введение

Трансплантация костного мозга – это процедура пересадки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), способных восстанавливать нормальный кроветворный процесс у пациентов с поврежденным или нарушенным



костным мозгом. Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК)-это особый вид клеток которые способны полностью восстанавливать поврежденные или утраченные клетки иммунной системы и гемопоэза. В клинической практике в настоящее время для трансплантации в качестве источника ГСК помимо костного мозга также используют и кровь. Это особым образом собранные клетки периферической, а также пуповинной (планцентарной) крови. Трансплантация ГСК в настоящее время проводится в основном в рамках лечения опухолей гемопоэтических и лимфоидной тканей (около 90% всех ТМК), а также при солидных опухолях и незлокачественных заболеваний (до5%). Трансплантации костного мозга применяется как у взрослых пациентов, так у детей. Однако ТМК проводится строго по разным возрастным группам имеет свои особенности. У детей трансплантация чаще проводится при врожденных заболеваниях крови, иммунодефицитах и некоторые наследственные патологии обмена веществ. Этот метод лечения позволяет заменить поврежденный костный мозг здоровыми гемопоэтическими стволовыми клетками, которые полностью восстанавливают нормальное кроветворение и работу иммунной системы. Одним из наиболее частых показаний к трансплантации костного мозга у детей являются гемобластозы (лейкозы). Гемобластозы – это общее название группы злокачественных заболеваний (т.е. опухолей) кроветворной и лимфатической системы. Наиболее распространенным гемобластозам относятся острый миелоидные лейкозы (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), неходжкинские лимфомы (НХЛ), лимфомы Ходжкина. При этих заболеваниях в костном мозге у детей происходит неконтролируемое деление незрелых клеток крови, что приводит к нарушению нормального кроветворения. Что может привести у пациента к развитию анемии, также повышается риск инфекционных заболеваний и нарушается процесс свертывания крови. У взрослых трансплантация костного мозга



применяется при злокачественных заболеваниях - лейкозах и других гемобластозах, а также трансплантация костного мозга применяется при лимфомах, множественных миелом, наследственные заболевания крови и апластической анемии. При гемобластозах в костном мозге начинаются неконтролируемое размножение незрелых злокачественных клеток крови. Эти клетки замещают здоровые, нарушая образование эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. В результате развивается анемия, ослабленный иммунитет и нарушение свертывания крови. При множественной миеломе (ММ) аномальные плазматические клетки костного мозга подавляют нормальное кроветворение, разрушают костную ткань и могут вызывать поражение почек. При наследственных заболеваниях крови (например, талассемия, серповидноклеточная анемия) клетки крови имеют дефектную структуру и функции, что вызывает хроническую анемию, ломкость костей и повреждения органов. При апластической анемии костный мозг не способен производить достаточное количество клеток крови. В результате организм пациента страдает от дефицита кислорода, инфекций и кровотечений. Развитие данных заболеваний приводит к снижению количества нормальных клеток крови, что проявляется анемией повышенной восприимчивостью к инфекциям и нарушениям свертывания крови. При таких случаях традиционные методы лечения не всегда оказываются достаточными методом лечения, и одним из наиболее эффективных методов терапии становится трансплантация костного мозга.

Основная часть

Трансплантация костного мозга является одним из наиболее эффективных методов лечения заболеваний системы крови и иммунной системы. В настоящее время в современной медицине различают несколько видов трансплантации, среди которых наиболее распространенными являются аутологическая и аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых



клеток. Термин «аллогенный» используется для описания трансплантата, полученного от донора того же биологического вида, что и реципиент, но с другой гистосовместимостью. Аллогенная трансплантация костного мозга – это метод лечения, при котором гемопоэтические стволовые клетки получают от донора. Донором может быть родственник или неродственный человек, имеющий схожий тип человеческого лейкоцитарного антигена (HLA). HLA – это система человеческих лейкоцитарных антигенов (Human Leukocyte Antigen). Это особые белки, которые находятся на поверхности клеток организма и помогают иммунной системе различать «свои» и «чужие» клетки. Система HLA играет значительную роль в работе иммунной системы. Она во многом помогает организму распознавать чужеродные клетки (например, вирусы или бактерии), участвует в иммунном ответе организма. Основная роль системы HLA заключается в определении иммунологической совместимости донора и реципиента. Чем выше совпадения HLA тем, ниже риск отторжения трансплантата при трансплантации костного мозга. Соответствие HLA донора и реципиента является одним из наиболее важных методов успешной трансплантации костного мозга. Определение совместимости проводится с помощью специальных лабораторных методов типирования. Для этого используются образцы крови, в некоторых случаях образцы слюны или клеток слизистой оболочки полости рта по этим анализам определяют насколько донор подходит пациенту. Эти исследования позволяют определить степень генетического сходства между донором и пациентом и снизить риск иммунологических осложнений после трансплантации. Подобное HLA-типирование проводится как у детей, так и у взрослых пациентов перед проведением аллогенной трансплантации костного мозга. Аллогенная трансплантация у детей проводится, когда собственный костный мозг не может нормально образовывать клетки крови или поражен заболеванием. Пересадка костного мозга необходима, когда



клетки крови начинаются как незрелые клетки. Они покидают костный мозг и попадают в кровь после созревания. Когда костный мозг поврежден, он производит меньше клеток крови и меньше иммунных клеток. Для замены поврежденного или больного костного мозга проводится пересадка костного мозга, для этого требуются показания к трансплантации костного мозга при таких тяжелых заболеваниях как лейкемия (рак белой крови), злокачественные гемобластозы такие заболевания как острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, неходжкинские лимфомы. Также трансплантация костного мозга проводится при наследственных и незлокачественных болезнях при таких заболеваниях как апластическая анемия (это состояние при котором организм прекращает вырабатывать новые клетки крови), серповидноклеточная анемия (заболевание, которое поражает форма эритроцитов, влияющая на гемоглобин). Проводятся различные тесты и процедуры для оценки общего состояния здоровья больного ребенка. Тесты могут занять несколько дней или больше и включает в себя лабораторные анализы крови, визуальные исследования, проводятся различные тесты проверки на слух, зрение функцию легких, интеллектуальное развитие и функцию сердца. При аллогенной трансплантации сбор стволовых клеток осуществляется с использованием стволовых клеток донора. После того как донор был идентифицирован, стволовые клетки извлекаются из него человек готов к подготовке к трансплантации. Источники стволовых клеток у донора являются периферические гемопоэтические стволовые клетки крови. Эти клетки получают методом афереза, используют при помощи специального аппарата. Обычно для облегчения тока крови через аппарат для сбора стволовых клеток используются специальный тип внутривенного катетера. Однако, если у больного ребенка вены недостаточно велики для получения нормального тока крови может потребоваться установка специального временного катетера для процесса сбора. В настоящее время



предпочтительный способ сбора стволовых клеток – костный мозг. Стволовые клетки собираются из подвздошной кости, которая является частью тазовой кости донора, под анестезией. Также используют метод пуповинной крови. Это кровь, которая остается в пуповине и плаценте и плаценте после рождения ребенка. Она содержит большое количество гемопоэтических стволовых клеток, которые способны образовывать все виды клеток крови эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Эти клетки обладают высокой способностью к делению и восстановлению кроветворной системы. Сбор пуповинной крови проводится сразу после рождения ребенка. После перезания пуповины врач вводит иглу в вену пуповины. Далее кровь собирается в специальный контейнер. Затем она отправляется в специальный банк пуповинной крови, где клетки замораживаются и хранятся при очень низкой температуре. Пуповинная кровь содержит много стволовых клеток, легче подобрать совместимость, возможен меньший риск иммунологических осложнений, а также клетки обладают высокой способностью к восстановлению тканей.

При трансплантации костного мозга могут возникать побочные эффекты костного мозга. Они индивидуально уникальны для каждого. Непосредственные побочные эффекты могут включать инфекцию. Реакция “трансплантат против хозяина”(РТПХ) -это осложнение, которое может возникнуть после аллогенной трансплантации костного мозга. Она развивается тогда, когда иммунные клетки донора начинают воспринимать ткани организма реципиента как чужеродные и атакуют их.

После трансплантации донорские гемопоэтические стволовые клетки начинают образовывать новые клетки иммунной системы. Иногда эти клетки распознают ткани пациента как чужие, что вызывает иммунную реакцию и повреждение органов. Основной причиной реакции является несовпадение НЛА- антигенов между донором и реципиентом. Даже при высокой степени совместимости иммунная реакция может возникнуть, поскольку донорские



лимфоциты могут атаковать клетки организма больного. Чаще всего при реакции «трансплантат против хозяина» поражаются кожа, печень, желудочно-кишечный тракт. Также может появиться острая и хроническая реакция. Острая реакция она развивается в первые недели или месяцы после трансплантации, сопровождается воспалением кожи, печени, и кишечника. При хронической реакции развивается через несколько месяцев после трансплантации, может поражать различные органы и ткани организма. Для предотвращения этой реакции пациентам назначают иммуносупрессивные препараты, которые подавляют активность иммунной системы.

При проведении а аллогенной трансплантации костного мозга у детей возраст ребенка учитывается при выборе схемы подготовки, дозировке препаратов и также рассчитывается количество трансплантируемых клеток костного мозга, но решающими факторами является характер заболевания, общее состояние ребенка и наличие совместимости донора.

Аллогенная трансплантация костного мозга у взрослых применяется при тяжелых заболеваниях системы крови, когда собственный костный мозг поражен патологическим процессом или не способен полноценно выполнять свои функции. Основным показанием к проведению аллогенной трансплантации у взрослых являются злокачественные и незлокачественные заболевания кроветворной системы. Наиболее часто этот метод применяется при таких тяжелых заболеваниях как острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелолейкоз, миелодиспластическом синдроме, апластической анемии, а также при неходжкинском лимфоме. При этих заболеваний костный мозг либо замещается опухолевыми клетками и при случаях, когда теряет способность вырабатывать достаточное количество здоровых клеток крови. Перед проведением трансплантации проводится тщательный подбор донора, предпочтительным считается родственный донор с HLA- совместимостью, чаще всего это брат или сестра больного пациента.



При отсутствии подходящего родственника проводится поиск неродственного совместимого донора в специальных регистрах. Определение совместимости осуществляется с помощью HLA- типирование на основе анализа крови или клеток слизистой оболочки полости рта. Следующий этап — это подготовка пациента к кондиционированию. Кондиционирование — это проведение химической и в некоторых случаях лучевой терапии. Основная цель проведения кондиционирования заключается в уничтожении патологических клеток, подавлении иммунной системы реципиента и созданий условий для приживления донорских стволовых клеток. Период после трансплантации является важным и требует постоянного медицинского наблюдения. В течении нескольких недель после процедуры у пациента снижается иммунитет, поэтому может развиваться риск инфекционных осложнений. Также в некоторых случаях может развиваться реакция «трансплантат против хозяина», при которой иммунные клетки донора атакуют ткани организма реципиента. Для профилактики данного осложнения применяется иммуносупрессивные препараты. При успешном приживлении трансплантата донорские клетки крови, что приводит к постепенно восстанавливаемой кроветворной и иммунной системе больного пациента. Полное восстановление организма после аллогенной трансплантации может занимать большое количество времени от нескольких месяцев и более нескольких лет.

Также проводят трансплантацию костного мозга по аутологическому методу. Аутологичная трансплантация костного мозга (аутоТКМ) — это метод трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, при котором пациенту вводятся его собственные ранее заготовленные клетки после проведения химиотерапии или лучевой терапии. Основная задачей этой процедуры является восстановления кроветворения после миелоаблативного лечения. У взрослых пациентов аутологическая трансплантация проводится при тяжелых онкогематологических заболеваниях, таких заболеваниях как множественная



миелома, лимфомы и некоторые солидные опухоли. Первый этап начинается с мобилизации гемопоэтических стволовых клеток в периферическую кровь при помощи колониестимулирующих факторов роста. После достижения необходимого уровня клеток проводится их сбор методом лейкафереза. Полученный материал подвергается замораживанию и сохраняется до завершения кондиционирующей терапии. Далее пациенту проводится химиотерапия, направленная на уничтожении опухолевых клеток. Поскольку такая терапия вызывает сильное угнетения костномозгового кроветворения, после ее завершения пациенту внутривенно вводят ранее заготовленные стволовые клетки. После клетки мигрируют в костный мозг и постепенно восстанавливают гемопоэз. Приживление трансплантата у взрослых обычно происходит в течении 10 -14 суток, но сроки могут увеличиваться при наличии патологии или выраженной токсичности лечения.

У детей аутологическая трансплантация костного мозга проводится чаще всего при лечении солидных опухолей высокого риска, также нейробластомы, саркомы и некоторые рецидивирующие лимфопролиферативные заболевания. Проведения такой процедуры в детском возрасте имеет свои особенности, которые связаны с высокой регенеративной способностью костного мозга и лучшей переносимостью интенсивной терапии. Как у взрослых, первым этапом является мобилизация гемопоэтических стволовых клеток с последующим их забросом из периферической крови или же костного мозга. Далее проводится криоконсервация — это замораживание клеточного материала до момента трансплантации. После криоконсервации клеточного материала ребенку проводится высокодозированная химиотерапия, которая учитывается с возрастом ребенка, массы тела и функционального состояния органов. Затем выполняется реинфузия клеток-это внутривенное введения ранее собранных клеток. Благодаря высокой пролиферативной активности детского костного мозга восстановление кроветворения у большинства в



пределах 8-12 дней. Однако на более благоприятный период восстановления, дети также могут нуждаться в строгом наблюдении в связи с риском инфекционных и токсических осложнений.

Проведение трансплантации костного мозга у детей и взрослых во многом совпадают, проведении данной процедуры в разных возрастных группах имеет свои особенности. Прежде всего связано с физиологическими различиями организма, скоростью восстановления тканей и характером заболеваний при которых требуется трансплантация. У детей костный мозг обладает более высокой способностью к регенерации, поэтому восстановлению кроветворения после трансплантации обычно происходит быстрее восстанавливается после лечения. У взрослых трансплантация чаще всего проводится при приобретенных онкогематологических заболеваниях, таких как лейкозы, лимфомы и множественные миеломы. Из-за возраста и наличия сопутствующих хронических заболеваний взрослые пациенты обычно тяжелее переносят подготовительную терапию, а риск осложнений у них выше. Также у взрослых чаще наблюдается более длительный восстановительный период после трансплантации.

Заключение

Трансплантация костного мозга на сегодняшний день является одним из наиболее эффективных и перспективных методов лечения тяжелых гематологических, онкологических, иммунологических и наследственных заболеваний как у взрослых и детей. Развитие трансплантологии позволило значительно повысить показатели выживаемости больных пациентов при патологиях, которые раньше считались неизлечимыми.

Современные методы трансплантации продолжают развиваться, что в дальнейшем способствует снижению осложнений и улучшению долгосрочных результатов лечения.



В ходе развития трансплантологии стало известно, что успешная процедура зависит не только от технического выполнения, но и множества других факторов: правильного подбора пациентов, при выборе метода трансплантации, качества заготовки клеточного материала и правильного введения посттрансплантационного периода. Также огромную роль играет индивидуальный подход к лечению, поскольку у каждого пациента может отличаться реакция организма на лечение. Отдельное внимание заслуживает различия между взрослыми и детьми. У детей восстановительные процессы обычно проходят быстрее, что связано с более высокой регенераторной способностью организма. Однако при этом детская трансплантология требует особой осторожности, так как интенсивное лечение может влиять на дальнейшее развитие организма. У взрослых пациентов, наоборот, чаще всего встречаются сопутствующие заболевания, что усложняет проведение терапии и увеличивает риск осложнений. Несмотря на достигнутые успехи, трансплантация костного мозга остается процедурой, связанной с определенными рисками. Среди них можно выделить инфекционные осложнения, токсическое воздействие химиотерапии, а также возможность рецидива основного заболевания. Также существенными проблемами остается риск развития реакции «трансплантат против хозяина», инфекционного осложнения, рецидив основного заболевания и токсическое поражение органов. Поэтому важной частью лечения остается длительное наблюдение пациентов и своевременная исправление всевозможных нарушений. Перспективы дальнейшего развития трансплантации костного мозга связаны с совершенствованием методов HLA- типирования, внедрением новых режимов кондиционирования, развитием генной терапии и клеточных технологий, а также расширением гаплоидентичных доноров делают эту область в медицине более безопасной и эффективной. Можно сказать, что трансплантация костного мозга -это не просто метод лечения, а целое



направление медицины, которое на сегодняшний день постоянно развивается и открывает новые возможности для спасения жизни пациентов.

Библиография

1. Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med.* 2004;10(8):789–799. doi:10.1038/nm1087
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
3. Martincorena I, Campbell PJ. Somatic mutation in cancer and normal cells. *Science.* 2015;349(6255):1483–1489. doi:10.1126/science.aab4082
4. Helleday T, Eshtad S, Nik-Zainal S. Mechanisms underlying mutational signatures in human cancers. *Nat Rev Genet.* 2014;15(9):585–598. doi:10.1038/nrg3729
5. Sawyers C. Targeted cancer therapy. *Nature.* 2004;432(7015):294–297. doi:10.1038/nature03095
6. Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell.* 1997;88(3):323–331. doi:10.1016/S0092-8674(00)81871-1
7. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1971;68(4):820–823. doi:10.1073/pnas.68.4.820
8. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications. *Br J Cancer.* 1972;26(4):239–257.
9. Cory S, Adams JM. The BCL2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(9):647–656. doi:10.1038/nrc883
10. Baylin SB, Jones PA. Epigenetic determinants of cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(9):a019505. doi:10.1101/cshperspect.a019505
11. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature.* 2012;481(7381):306–313. doi:10.1038/nature10762
12. Metzker ML. Sequencing technologies — the next generation. *Nat Rev Genet.* 2010;11(1):31–46. doi:10.1038/nrg2626