

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 612.119-089.843-06:612.118.221.2

**М. А. Кучер, М. А. Эстрина,
С. Н. Бондаренко, Н. Е. Иванова,
А. Л. Алянский, Б. В. Афанасьев**

РОЛЬ ГРУППОВОЙ АВ0-НЕСОВМЕСТИМОСТИ В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) стала рутинным методом лечения целого ряда онкологических и гематологических заболеваний в связи с ее высокой эффективностью [4]. Важным обстоятельством при проведении аллоТГСК является степень совместимости по HLA-системе тканевых антигенов между донором и реципиентом, от которой во многом зависит вероятность развития серьезных иммунологических осложнений: острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). В то же время до настоящего времени недостаточно изучена роль АВ0-несовместимости донора и реципиента в качестве прогностического фактора развития осложнений при проведении аллоТГСК [11].

Существует три варианта АВ0-несовместимости — малая, большая и комбинированная. Малая несовместимость возникает при трансфузии донорского трансплантата с изоагглютинами а и в (группа 0(I) донора реципиенту с А(II)- или В(III)-групповой принадлежностью или группа донора А(II) или В(III) в группу АВ(IV) реципиента). Большая несовместимость характеризуется наличием изоагглютининов у реципиента к донорским антигенам (например, к А- или В-антигенам донорского трансплантата). При комбинированной несовместимости антигены и изогемагглютинины присутствуют как в донорском трансплантате, так и у реципиента (например, трансфузия группы А(II) в группу В(III), или наоборот). Осложнениями, которые могут развиваться в результате АВ0-несовместимости, являются иммуногематологические (ранние и отсроченные) и развитие парциальной красно-клеточной аплазии.

Остается спорным вопрос о влиянии АВ0-несовместимости на частоту возникновения и степень

тяжести острой РТПХ. В соответствии с данными Национальной программы доноров костного мозга США, основанными на изучении 6978 аллоТГСК, существенной разницы в развитии острой РТПХ в группах с АВ0-совместимой или АВ0-несовместимой ТГСК выявлено не было [7]. Результаты других работ свидетельствуют об увеличении частоты развития острой РТПХ III — IV ст. больных с малой и большой АВ0-несовместимостью [5].

Некоторые авторы отмечают возможное влияние большой АВ0-несовместимости на развитие отторжения трансплантата [10]. Особое внимание ученых уделено вопросам развития осложнений, связанных с АВ0-несовместимостью в зависимости от режима кондиционирования перед ТГСК и источника гемопоэтических стволовых клеток [13]. Установлено, что наличие АВ0-несовместимости приводит к увеличению потребности в гемотрансфузиях в раннем посттрансплантационном периоде [3].

В связи с наличием противоречивых данных по целому ряду вопросов **целью** нашего исследования было изучение вероятности развития различных осложнений, обусловленных несовместимостью по системе АВ0-антигенов эритроцитов у пациентов после аллоТГСК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 240 больных с онкологическими и гематологическими заболеваниями, которым аллоТГСК была выполнена в период с 2001 по 2009 г. в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой. Из указанного количества больных у 69 (28,75 %) были выполнены родственные аллоТГСК и у 171 (71,25 %) — неродственные аллоТГСК (таблица).

Средний возраст пациентов составил $20,7 \pm 12,9$ года (1 — 66 лет). У 92 (38,3 %) пациентов источником донорского трансплантата были гемопоэтические стволовые клетки костного мозга (КМ), у 148 (61,7 %) — гемопоэтические периферические стволовые клетки крови (ПСКК). Режим кондиционирования у 91 (37,9 %) больных был миелоаблативным, у 149 (62,1 %) — немиелоаблативным. Режим профилактики острой РТПХ был сравним во всех группах и в большинстве случаев включал комбинацию циклоспорина А и метотрексата.

Определение группы крови по системе АВ0-антигенов эритроцитов проводилось методом типирования антигенов эритроцитов в гелевом тесте (BioRad), титр естественных анти-А- и анти-В-антител в сыворотке крови определялся на плоскости со стандартными эритроцитами, иммунных антител — методом с унитиолом в гелевом тесте (BioRad).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета статистических программ «Statistica 6.1».

| Характеристика пациентов | |
|---|-------------------------|
| Характеристика группы | Значение |
| Число пациентов | 240 |
| Возраст, лет | 1-66 (медиана – 19 лет) |
| Диагноз | |
| ОМЛ: | 61 (25,4 %) |
| ремиссия | 48 (78,7 %) |
| рецидив | 13 (21,3 %) |
| ОЛЛ: | 101 (42 %) |
| ремиссия | 74 (73,3 %) |
| рецидив | 27 (26,7 %) |
| Апластическая анемия | 14 (5,8 %) |
| ХМЛ | 25 (10,4 %) |
| МДС | 9 (3,7 %) |
| НХЛ | 11 (4,7 %) |
| Лимфома Ходжкина | 6 (2,5 %) |
| ХЛЛ | 2 (0,8 %) |
| Другие заболевания (анемия Фанкони, болезнь Рабе, синдром Вискотт–Олдрича, остеопетроз, лейкодистрофия) | 11 (4,7 %) |
| Вид аллоТГСК: | |
| родственная | 69 (28,75 %) |
| неродственная | 171 (71,25 %) |
| Источник ГСК: | |
| КМ | 92 (38,3 %) |
| ПСКК | 148 (61,7 %) |
| АВ0-совместимость: | |
| АВ0-совместимые аллоТГСК | 94 (39,2 %) |
| АВ0-несовместимые аллоТГСК: | 146 (60,8 %) |
| большая | 54 (37 %) |
| малая | 67 (45,9 %) |
| комбинированная | 25 (17,1 %) |

Примечание: ГСК – гемопоэтические стволовые клетки, ПСКК – периферические стволовые клетки крови, КМ – костный мозг.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При определении АВ0-групповой совместимости в общей группе (n = 240) пары «донор – реципиент» распределились следующим образом: 146 (60,8 %) – АВ0-несовместимые и 94 (39,2 %) – АВ0-совместимые. Из числа пациентов, которым была выполнена родственная аллоТГСК, 33 (47,8 %) были несовместимыми по системе АВ0 и 36 (52,2 %) – совместимыми. В группе больных, которым была выполнена неродственная аллоТГСК, 113 (66,08 %) были несовместимыми по системе АВ0 и 58 (33,92 %) – совместимыми.

По видам АВ0-несовместимости пары «донор – реципиент» распределились следующим образом: малая несовместимость была зарегистрирована у 67 (45,9 %) пациентов, большая – у 54 (37 %) и комбинированная – у 25 (17,1 %).

Ни в одной из исследуемых групп не наблюдалось случаев острого гемолиза при трансфузии ПСКК. При трансфузии КМ при наличии большой несовместимости по системе АВ0 были отмечены 3 случая острого гемолиза, что составило 1,25 % от общего количества пациентов.

Достоверных различий по срокам приживления трансплантата – на Д + 16 после ТГСК для лейкоцитов ($Leu > 1,0 \cdot 10^9/\lambda$) и нейтрофилов ($Neu > 0,5 \cdot 10^9/\lambda$), Д + 20 для тромбоцитов ($Tr > 50 \cdot 10^9/\lambda$) – при наличии или отсутствии несовместимости по системе АВ0 получено не было (p = 0,6).

У 11 (4,6 %) пациентов из общего числа наблюдалось первичное неприживление трансплантата.

В группе родственных аллоТГСК неприживление было зарегистрировано у 6 из 69 (8,7 %) больных. Из них у 3 пациентов была малая АВ0-несовместимость и у 3 – большая. В группе пациентов с неродственной аллоТГСК неприживление трансплантата было установлено у 5 из 171 (2,9 %) пациентов, из которых у 2 больных наблюдалась малая АВ0-несовместимость, у 2 пациентов – большая и у 1 – комбинированная.

У 2 больных (0,8 %) было отмечено развитие парциальной красноклеточной аплазии при наличии большой несовместимости по системе АВ0.

Развитие оРТПХ отмечалось у 103 (45 %) пациентов из 229, у которых в качестве источника трансплантата использовали ПСКК, что было достоверно выше, чем при использовании КМ, – 45 больных (20 %).

При оценке влияния АВ0-несовместимости на развитие оРТПХ были получены следующие результаты: в общей группе среди пациентов с АВ0-совместимой аллоТГСК оРТПХ наблюдалась у 48 (21 %) из 229 пациентов и у 100 (44 %) из 229 пациентов при АВ0-несовместимой аллоТГСК (p = 0,003) (рис. 1).

Степень проявления оРТПХ III – IV ст. была достоверно выше при АВ0-несовместимой аллоТГСК и составила 23 % против 6 % при АВ0-совместимой (p = 0,001) (рис. 2). В группе неродственных АВ0-несовместимых аллоТГСК оРТПХ III – IV ст. проявилась у 47 из 166 (28 %) больных и у 12 пациентов из 166 (7 %) при АВ0-совместимой аллоТГСК (p = 0,003).

При оценке общей 1-летней выживаемости в зависимости от наличия АВ0-несовместимости не было выявлено достоверных различий (p = 0,27).

В отличие от органной трансплантации, наличие АВ0-несовместимости не является препятствием для проведения аллоТГСК [6]. В настоящее время достаточно хорошо изучено влияние АВ0-несовместимости при аллоТГСК на возникновение иммуногематологических осложнений и развитие парциальной красноклеточной аплазии КМ [2, 8]. Однако однозначного ответа о влиянии АВ0-совместимости при аллоТГСК на развитие оРТПХ до настоящего времени нет. При ретроспективном анализе 1676 аллоТГСК достоверных различий в возникновении оРТПХ II – IV ст. выявлено не было (p = 0,22) [9]. Схожие данные представлены российскими учеными на примере небольшой группы пациентов [1].

По нашим результатам, оРТПХ и степень ее проявления достоверно чаще встречалась при АВ0-несовместимой аллотГСК ($p = 0,003$ и $p = 0,001$ соответственно), что может быть связано с большим количеством аллотГСК, не совместимых по системе АВ0 (60,8 %) из-за полиморфизма генов населения Российской Федерации. При оценке влияния вида АВ0-несовместимости на степень выраженности оРТПХ III – IV ст. есть данные, указывающие, что наличие комбинированной АВ0-несовместимости сопряжено с развитием более тяжелых форм оРТПХ [12]. В нашем исследовании не выявлено увеличения частоты оРТПХ и степени ее проявления в зависимости от вида АВ0-несовместимости.

Таким образом, результаты исследования показали, что наличие несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВ0 может являться причиной трансфузиологических осложнений, развития парциальной красно-клеточной аплазии костного мозга и может оказывать влияние на частоту и степень проявления оРТПХ при аллотГСК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурцев А. А. Особенности трансплантации аллогенного костного мозга от доноров, отличающихся по антигенам системы АВ0 и резус: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2006. – 29 с.
2. Фрегатова Л., Волкова О., Платонова Г. и др. Трансфузиологические аспекты аллогенной трансплантации костного мозга // *Терапевт. арх.* – 1998. – № 7. – С. 67–69.
3. Blin N., Traineau R., Houssin S. et al. Impact of donor-recipient major ABO mismatch on allogeneic transplantation outcome according to stem cell source // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2010. – № 16. – P. 1315–1323.
4. Gratwohl A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective // *JAMA.* – 2010. – Vol. 303. – № 16. – P. 1617–1624.
5. Kimura A., Sasazuki T. Eleventh International Histocompatibility Workshop reference protocol for the HLA DNA-typing technique // Oxford University Press. – 1992. – P. 397–419.
6. Klumpp T. R. Immunohematologic complications of bone marrow transplantation // *Bone Marrow Transplantation.* – 1991. – № 8. – P. 159–170.
7. Kollman C., Howe C. W. S., Anasetti C. et al. Donors characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age // *Blood.* – 2001. – № 98. – P. 2043–2051.
8. Maschan A. A., Skorobogatova E. V., Balashov D. N. et al. Successful treatment of pure red cell aplasia with a single dose of rituximab in a child after major ABO incompatible peripheral blood allogeneic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia // *Bone Marrow Transplantation.* – 2002. – № 30. – P. 405–407.

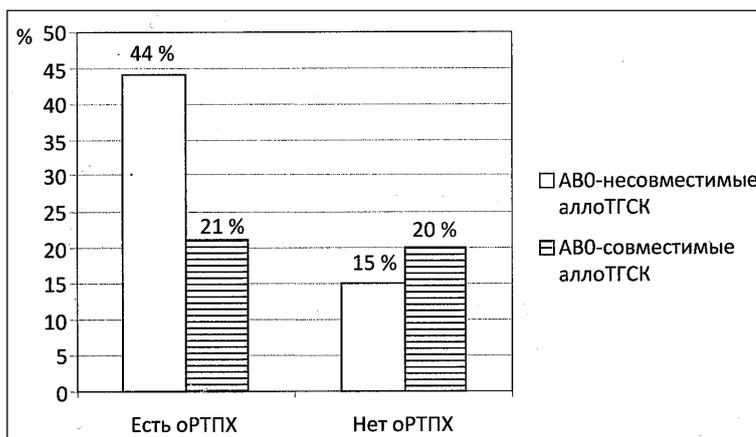


Рис. 1. Частота встречаемости острой РТПХ при аллотГСК в зависимости от наличия несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВ0

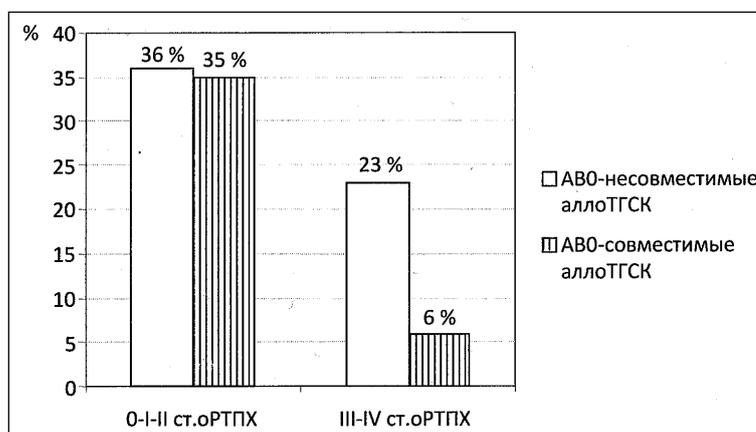


Рис. 2. Степень тяжести острой РТПХ при аллотГСК в зависимости от наличия несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВ0

9. Mielcarek M. Graf-versus-host disease and donor-directed hemagglutinin titers after ABO-mismatched related and unrelated marrow allografts: evidence for a graft-versus-plasma cell effect // *M. Mielcarek, W. Leisenring, B. T. Storb, R. Storb // Blood.* – 2000. – № 96. – P. 1150–1156.
10. Remberger M., Watz E., Ringden O. et al. Major ABO blood group mismatch increases the risk for graft failure after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2007. – № 13. – P. 675–682/
11. Rowley S. D., Donato M. L., Bhattacharyya P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation // *Bone Marrow Transplantation.* – 2011. – № 46. – P. 1167–1185.
12. Seebach J. D., Stussi G., Passweg J. R. et al. ABO blood group barrier in allogeneic bone marrow transplantation revisited // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2005. – № 11. – P. 106–1013.
13. Watz E., Remberger M., Ringden O. et al. Analysis of donor and recipient ABO-incompatibility and antibody associated complications after allogeneic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning // *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* – 2013. – Vol. 20. – № 2. – P. 264–271.

РЕЗЮМЕ

М. А. Кучер, М. А. Эстрина, С. Н. Бондаренко, Н. Е. Иванова, А. Л. Алянский, Б. В. Афанасьев

Роль групповой АВ0-несовместимости в развитии осложнений при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Цель исследования — оценить влияние несовместимости по антигенам эритроцитов системы АВ0 на характер осложнений после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). В исследование включены 240 реципиентов аллоТГСК с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Медиана возраста составила 19,0 (1–66) года. В ходе исследования выявлено увеличение частоты развития ОРТПХ ($p < 0,01$) и степени ее тяжести при АВ0-несовместимой аллоТГСК ($p = 0,005$). При использовании АВ0-несовместимой аллогенной неродственной ТГСК риск развития ОРТПХ был выше (81,3 %) по сравнению с аллогенной родственной ТГСК (44 %) ($p = 0,002$). Несовместимость по антигенам эритроцитов системы АВ0 между донором и реципиентом при проведении аллоТГСК может являться фактором риска развития ОРТПХ.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, АВ0-несовместимость.

SUMMARY

M. A. Kucher, M. A. Estrina, S. N. Bondarenko, N. E. Ivanova, A. L. Alyansky, B. V. Afanasyev

Influence of AB0-incompatibility on complications occurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Research objective: To assess the impact of AB0 erythrocyte antigens system incompatibility on complications incidence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). Patients and methods. The study included 240 patients — recipients for alloHSCT with oncological and hematological diseases. The median age was 19.0 (1–66) years. The research revealed that overall incidence of acute graft-versus-host disease (aGVHD) was higher in the case of AB0-incompatibility ($p < 0.01$), and the rate of aGVHD severe forms at AB0-incompatible alloHSCT were observed more often ($p = 0.005$). At AB0-incompatible unrelative alloHSCT risk of aGVHD was higher (81.3%) compared to the relative alloHSCT (44%) ($p = 0.002$). AB0-incompatibility between donor of HSC and the recipient may be a risk factor for aGVHD.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation, AB0-incompatibility.

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК 616-056.257-008.9:612.013

**А. В. Березина, О. Д. Беляева,
О. А. Беркович, Т. Л. Каронова,
Е. А. Баженова, Н. А. Карельская,
Е. И. Баранова**

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ АДИПОНЕКТИНА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ МОДИФИКАЦИИ ОБРАЗА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Институт сердца и сосудов Федерального центра сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург; кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

В многочисленных исследованиях было показано, что адипонектин (АН) играет важную роль в регуляции метаболического и кардиоваскулярного гомеостаза и оказывает кардиопротективное действие. Поэтому прогрессирующее снижение АН при абдоминальном ожирении (АО) рассматривается как один из факторов патогенеза и даже маркера метаболического синдрома (МС) у данной категории больных [6]. Поэтому снижение массы тела может привести к увеличению уровня АН. С другой стороны, существуют данные о том, что харак-

тер питания и физическая активность могут влиять на концентрацию АН, а с учетом того, что основополагающим методом лечения ожирения является немедикаментозный, т. е. диета и физические нагрузки (ФН) или их сочетание, то нужно установить, как необходимо изменить образ жизни и насколько улучшить антропометрические показатели, чтобы произошло увеличение уровня АН.

Цель исследования — изучить особенности питания, физических нагрузок, антропометрических и метаболических показателей и выявить степень их изменений, необходимых для увеличения уровня адипонектина при немедикаментозном лечении больных абдоминальным ожирением.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено 3-летнее проспективное исследование с целью профилактики и лечения МС немедикаментозными способами у больных АО. Для диагностики МС использовались критерии Международной Федерации диабета (IDF, 2005). В исследование были включены 153 больных в возрасте от 30 до 55 лет. Окружность талии (ОТ) у женщин составила $98,8 \pm 1,1$ см, у мужчин — $107,5 \pm 0,9$ см, не имеющих клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, почечной и печеночной патологии и других клинических состояний, которые могли бы повлиять на исследуемые показатели. У всех пациентов были выявлены какие-либо метаболические изменения и у 40 % диагностирован МС. Пациенты были рандомизированы в 2 группы. В группу лечения диетой