

**Аллогенная трансплантация стволовых клеток
в клинике Бремен - Митте**



Содержание

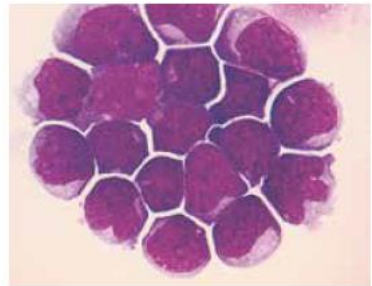
1. Виды трансплантации стволовых клеток	3
2. Преимущества и недостатки аллогенной и аутологичной трансплантации	4
3. Ход трансплантации стволовых клеток	5
4. Побочные эффекты кондиционирования	6
5. Рецидив	9
6. Обзор гемопоэтической системы. Получение трансплантатов клеток крови	10
7. Подготовка к трансплантации стволовых клеток	14
8. Наша команда	15

1. Виды трансплантации стволовых клеток

Возможно, это собьет вас с толку, что эта брошюра посвящена «трансплантации стволовых клеток», в то время как вам, возможно, сказали, что нужно провести «трансплантацию костного мозга». Но оба термина в основном означают одно и то же.

После проведения высокодозной химиотерапии, иногда с облучением всего тела, повреждаются и здоровые кроветворные клетки. Так называемые стволовые клетки повреждаются настолько, что не подлежат восстановлению. Поэтому эти стволовые клетки должны быть заменены (трансплантированы).

Мы можем получить эти стволовые клетки либо из костного мозга (трансплантация костного мозга), либо из крови, после специальной предварительной обработки (трансплантация стволовых клеток крови).



CD34-позитивные клетки

aus: H. Luffler, J. Rastetter: Atlas der klinischen Hämatologie, 5. Auflage, Springer 1999

Также на сегодняшний день стволовые клетки могут быть получены от донора, который соответствует вам в наиболее

важных характеристиках тканей. Это так называемая аллогенная трансплантация. Донорами чаще всего становятся братья и сестры, реже – другие близкие родственники.

В последние годы прослеживается положительная динамика в готовности многих людей стать донором стволовых клеток. Это делает возможным, при отсутствии донора в семье, найти подходящего донора в донорской базе. Пригодность так называемого стороннего донора определяется типизацией ткани, (HLA-типизация).

С другой стороны, в «подходящее» время стволовые клетки можно собирать у самого пациента, для их последующей трансплантации ему же. Это так называемая аутологичная трансплантация. Стволовые клетки берутся из костного мозга или чаще из крови и подлежат глубокой заморозке. Позже, после высокодозной химиотерапии они трансплантируются обратно.

2. Преимущества и недостатки аллогенной и аутологичной трансплантации

Как аллогенная, так и аутологичная трансплантация имеют определенные преимущества и недостатки. Наиболее важные различия основаны на том факте, что *при аллогенной трансплантации* донор и реципиент (пациент) имеют разную иммунную систему.

Это, в свою очередь, может привести к реакции иммунной системы донора на здоровые ткани реципиента и этим навредить ему (так называемая болезнь GvHD).

Однако подобная реакция может нейтрализовать даже оставшиеся опухолевые клетки (так называемый эффект GVL). *При аутологичной трансплантации* таких эффектов не существует. Однако существует риск того, что трансплантат может содержать злокачественные клетки. В свою очередь, этот риск при аллогенной трансплантации исключается.

Все упомянутые выше формы трансплантации проводятся в клинике Бремен-Митте.

3. Ход трансплантации стволовых клеток

Для успешного выполнения трансплантации стволовых клеток необходимо выполнение двух условий:

1. Нейтрализация злокачественных клеток;
2. Обеспечение роста трансплантата.

При проведении классической аллогенной трансплантации стволовых клеток это достигается путем, так называемого кондиционирования.

Кондиционирование состоит либо из комбинации облучения и химиотерапии, либо лишь из химиотерапии.

Выбор кондиционирования определяется характером и

стадией заболевания пациента.

4. Побочные эффекты кондиционирования

В целом, побочные эффекты кондиционирования принципиально не отличаются от побочных эффектов лучевой терапии или химиотерапии.

В процедурах трансплантации с «уменьшенной интенсивностью кондиционирования» кондиционирование обеспечивает только приживание трансплантата. Нейтрализация злокачественных клеток достигается не столько благодаря кондиционированию, сколько благодаря последующему эффекту «трансплантат против лейкемии».

После кондиционирования происходит фактическая трансплантация.

После трансплантации происходит фаза аплазии, недостающее образование клеток крови. В этот момент «старых» собственных стволовых клеток уже нет, а трансплантированные «новые» стволовые клетки еще не способны в достаточной степени выполнять свою функцию.

Терапевтические меры в этот период направлены на замену недостающих составляющих крови путем переливания. Однако это возможно в достаточной форме только для тромбоцитов и эритроцитов. Белые кровяные клетки (лейкоциты), ответственные за защиту от инфекции, не могут

быть в достаточной степени заменены.

Для защиты от инфекции (заражения) пациент подлежит изоляции и должен принимать профилактические антибиотики.. После фазы аплазии происходит регенерация трансплантированных клеток крови.

Во время аплазии также возможно проявление других побочных эффектов химиотерапии и лучевой терапии. Почти у всех пациентов наблюдается повреждение слизистой оболочки полости рта (мукозит). Другие органы повреждаются значительно реже.

После трансплантации трансплантированные стволовые клетки начинают продуцировать клетки крови. Число подгрупп лейкоцитов, так называемых гранулоцитов, является решающим в настоящее время. При достаточном уровне гранулоцитов риск заражения значительно снижается.

В то же время, однако, начинают производиться клетки, которые способны распознавать ткань пациента как чужую ткань. При трансплантации стволовых клеток, клетки пациента (в первую очередь клетки кожи, печени или кишечника) часто распознают пересаженные клетки как «чужие» и могут начать их «атаковать».

Таким образом, эта реакция также называется реакцией «трансплантата против пациента» (GvHD). Однако эта реакция является не такой критичной, как реакция трансплантата против лейкемии, о которой упоминалось выше.

При всех аллогенных трансплантатах проводится профилактика вышеупомянутой реакции «трансплантата против пациента» (GvHD). Хотя профилактика часто не может предотвратить реакцию GvHD, она значительно снижает ее тяжесть. Если такая реакция происходит в течение первых двух-трех месяцев после трансплантации стволовых клеток, эта реакция называется острой GvHD.

Реакция, которая возникает после этого периода или позже, развивается из острой GvHD и называется хронической GvHD. Лечение обеих форм GvHD является терапией, подавляющей эту иммунную реакцию.

Важным компонентом этой так называемой иммуносупрессивной терапии является медикамент кортизон. Лечение должно проводиться до тех пор, пока реакция не уменьшится, т.е. обычно несколько недель, но, возможно, даже в течение нескольких месяцев.

Из-за иммуносупрессивной терапии существует повышенный риск заражения даже спустя долгое время даже после восстановительного этапа.

Большинство инфекций проявляется в течение трех месяцев после трансплантации. Если возникает реакция GvHD, требующая иммунодепрессивной терапии, риск заражения продолжается и после этого периода.

Наиболее часто встречающимися инфекциями в первые месяцы после трансплантации являются:

1. инфекция цитомегаловирусом (ЦМВ), в частности пневмония, вызванная этим вирусом (пневмония ЦМВ);
2. инфекция *Pneumocystis jiroveci* (старое название: *Pneumocystis carinii*), также приводящая к пневмонии.

Благодаря регулярным анализам крови, начало распространения ЦМВ может быть обнаружено очень рано, даже до появления клинических симптомов. Из-за раннего начала терапии даже при размножении вируса, как правило, можно предотвратить появление пневмонии ЦМВ, которая может быть тяжелой и опасной для жизни.

Воспаление легких в результате инфекции *Pneumocystis jiroveci* может быть эффективно предотвращено при регулярном применении антибиотика или регулярных ингаляциях (один раз в четыре недели).

5. Рецидив

Хотя на сегодняшний день трансплантация является самым эффективным методом лечения, по-прежнему существует риск рецидива после трансплантации.

Этот риск зависит от типа и стадии заболевания. Низкий риск рецидива на ранних стадиях заболевания, может значительно возрасти при прогрессировании болезни. Индивидуальная ситуация каждого пациента подробно обсуждается с лечащим врачом в каждом конкретном случае.

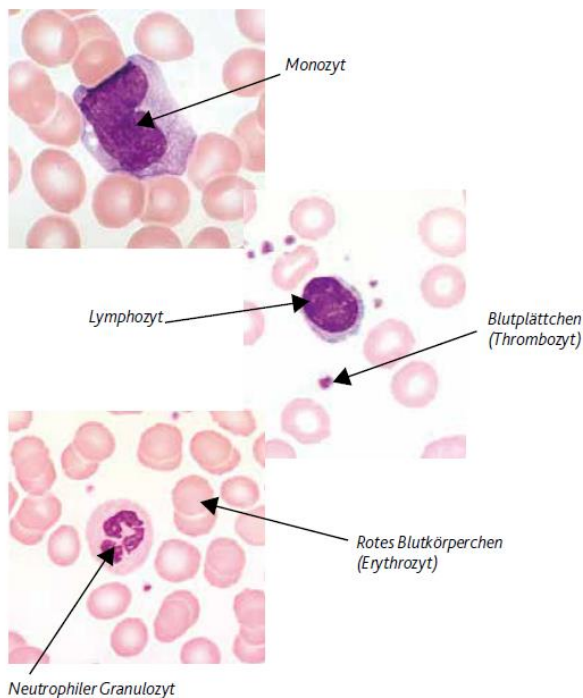
6. Обзор гемопоэтической системы. Получение трансплантатов клеток крови

Как уже упоминалось выше, стволовые клетки крови, то есть клетки, из которых развиваются все другие клетки крови, могут быть получены либо из костного мозга, либо после определенной предварительной обработки из периферической крови.

В нормальных условиях костный мозг является местом производства клеток крови человека. С другой стороны,

спинной мозг является частью нервной системы и не имеет ничего общего с образованием крови, хотя его иногда путают с костным мозгом.

Костный мозг находится во многих костях человека, особенно в трубчатых костях, позвонках, ребрах, грудине и тазовой кости. В последних двух костях костный мозг отделен



Кровяные тельца

от кожи только относительно тонким слоем жировой ткани.

Это является причиной того, что и грудина, и тазовая кость - места, где берется проба костного мозга для диагностических целей.

Явное предпочтение отдается пункции гребня подвздошной кости, поскольку при этой пункции практически исключается опасность случайного повреждения важных органов. Трансплантация костного мозга в достаточном количестве возможна только из тазовой кости. Костный мозг сравнивается с так называемой периферической кровью, то есть с кровью, циркулирующей в наших кровеносных сосудах.

Кровь состоит из плазмы крови и содержащихся в ней клеток и клеточных компонентов. Грубое деление этих клеточных элементов различает лейкоциты, эритроциты и тромбоциты.

Большинство клеточных компонентов крови обеспечивают эритроциты. Эритроциты и содержащийся в них красный пигмент, придают крови красный цвет.

Эритроциты являются носителями кислорода. Они отвечают за перенос кислорода из легких во все органы. Уменьшение эритроцитов (анемия), следовательно, уменьшает доступ органов тела к кислороду. В свою очередь, это приводит к снижению производительности, усталости и одышке даже при низких нагрузках.

Поскольку решающее значение для функции эритроцитов

- это не их количество, а существующий красный пигмент крови, количество пигмента красной крови, гемоглобина или сокращенного значения Hb играет важную роль в клинической практике.

В качестве альтернативы часто указывается объем эритроцитов, так называемый гематокрит или Hk. Если эти значения значительно уменьшаются, происходит замена (восполнение) эритроцитов эритроцитарными концентратами.

Эритроциты несут на их поверхности характеристики группы крови. Здесь выделяются группы крови А, В, АВ и 0.

В плазме крови находятся антитела против характеристик группы крови, которые отсутствуют на поверхности эритроцитов.

Это означает, что в группа крови А содержатся антитела группы В, группа В содержит антитела группы А, в группе 0 содержатся антитела группы А и В, а группа крови АВ не содержит антител.

Для многих пациентов удивительно, что даже при полном соответствии характеристик тканей, которые обычно являются предпосылкой для проведения аллогенной трансплантации, в группах крови совпадение не обязательно.

Таким образом, это означает, что у пациента и его донора могут быть разные группы крови.

Во время трансплантации характеристики группы крови меняются.

В конце амбулаторного контроля, то есть примерно через три месяца, изменение группы крови обычно завершается. В это время мы определяем новую группу крови пациента.

Тромбоциты отвечают за гемостаз. Они выполняют эту задачу в сочетании с некоторыми факторами коагуляции, содержащимися в плазме крови. Риск кровотечения из-за отсутствия тромбоцитов обычно возможен только тогда, когда количество тромбоцитов падает до значений ниже 10000 / мкл крови.

Затем мы стараемся поддерживать достаточное количество тромбоцитов путем переливания так называемых концентратов тромбоцитов.

Белые кровяные клетки (лейкоциты) могут быть подразделены в соответствии с их структурой на дальнейшие подгруппы. Существенными для защиты от инфекций и особенно бактерий и грибов являются так называемые нейтрофильные гранулоциты.

Количество гранулоцитов в периферической крови играет важную роль для пациента после трансплантации. Согласно опыту, можно сказать, что при уровне гранулоцитензала менее 500 мкл существует явная инфекционная опасность.

На этом этапе, так называемой фазе аплазии, необходимо защищаться от инфекций мерами изоляции, а также для быстро лечить инфекции антибиотиками. Если количество гранулоцитов снова увеличивается, изоляция может быть ослаблена.

Еще одна группа лейкоцитов, которые также играют роль в защите от бактерий и грибов, - это моноциты.

Третьим важным подклассом лейкоцитов являются лимфоциты, которые нельзя классифицировать по их внешнему виду. С помощью иммунологических методов лимфоциты могут быть дифференцированы между Т и В-лимфоцитами, а также некоторыми другими подгруппами.

В частности, Т-лимфоциты играют важную роль в трансплантации. Задачей Т-лимфоцитов является борьба с вирусными инфекциями, а также различие между чужеродными и собственными клетками организма.

Таким образом, Т-лимфоциты являются основными клетками, ответственными за реакцию отторжения и ответную реакцию «против хозяина» и «эффект трансплантата против лейкемии».

7. Подготовка к трансплантации стволовых клеток

Большая часть предварительных осмотров до запланированной трансплантации проводится амбулаторно. На этом этапе проводятся исследования различных показателей крови и, как правило, повторная пункция костного мозга.

Дальнейшая программа может быть очень различной, в зависимости от заболевания и особенно от дополнительных сопутствующих заболеваний. Также важным на этом этапе

является тщательное обследование стволовых клеток или донора костного мозга.

8. Наша команда

Вы можете быть уверены, что ваше лечение в нашей больнице будет проводиться и контролироваться высококвалифицированными врачами, а также всесторонней и специально подготовленной рабочей группой. Медицинское обслуживание гарантируется в любое время дня и ночи (24/7).

