

*М. К. Белинская*

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ КИШЕЧНОЙ ФОРМЕ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА**

*Научные руководители: канд. мед. наук, доц. И. И. Саванович, канд. мед. наук, зав. отделением трансплантации Н. В. Минаковская\**

*2-я кафедра детских болезней*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск,*

*\*ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», д. Боровляны*

*M. K. Belinskaya*

## **EFFICIENCY OF TREATMENT OF GASTROINTESTINAL FORM OF ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE USING MESENCHIMAL STEM CELLS**

*Tutors: associate professor I. I. Savanovich, associate professor*

*N. V. Minakovskaya*

*2nd Department of Children's Diseases*

*Belarusian State Medical University, Minsk,*

*\*«BRC for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology», Borovlyani*

**Резюме.** В статье оценивается эффективность применения трансплантации мезенхимальных стволовых клеток в лечении кишечной формы острой реакции трансплантат против хозяина у детей.

**Ключевые слова:** реакция трансплантат против хозяина, кишечная форма, мезенхимальные стволовые клетки, трансплантация стволовых клеток.

**Resume.** The article evaluates the efficiency of mesenchimal stem cells transplantation in treatment of gastrointestinal form of graft-versus-host disease.

**Keywords:** graft-versus-host disease, gastrointestinal form, mesenchimal stem cells, stem cell transplantation.

**Актуальность.** На сегодняшний день аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является «терапией спасения» при многих потенциально фатальных заболеваниях системы крови и иммунной системы, таких как острые и хронические лейкозы, апластическая анемия, миелодиспластический синдром и многие наследственные заболевания. Однако, частота развития острой реакции трансплантат против хозяина (ОРТПХ) у детей составляет 30-80%, при этом у 40% пациентов нет ответа на первичную терапию стероидами. Летальность при стероидрезистентной форме ОРТПХ достигает 75-90%. Ни один из предлагаемых методов лечения стероидрезистентной ОРТПХ не улучшает выживаемость пациентов [1].

Одним из методов лечения, привлекающих в настоящее время большое внимание, является трансплантация мезенхимальных стволовых клеток (ТМСК). Это связано с тем, что данные клетки обладают целым рядом уникальных свойств: способностью к симметричному и асимметричному делению, высоким пролиферативным потенциалом, легко индуцируемой дифференцировкой, многочисленностью источников получения

и относительной легкостью культивирования [2]. При использовании необходимых стимуляторов данные клетки способны дифференцироваться в направлении хондроцитов, остеобластов, адипоцитов, фибробластов, миоцитов, кардиомиоцитов, нейронов, гепатоцитов, эндотелиоцитов и инсулинпродуцирующих  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [3].

В связи со способностью МСК снижать уровни Т-хелперов (CD4+) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), в то же время повышая активность регуляторных Т-лимфоцитов (CD4+/CD25+ и CD4+/CD25+/CD127-), трансплантация МСК (ТМСК) является одним из методов лечения такого тяжелого осложнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), как острая реакция трансплантат против хозяина (ОРТПХ) [4].

**Цель:** Оценка эффективности применения ТМСК в лечении стероидорезистентной кишечной формы острой реакции трансплантат против хозяина у детей.

**Задачи:**

1. Изучить медицинские карты пациентов, у которых развилась стероидорезистентная кишечная форма ОРТПХ после ТГСК.

2. Оценить влияние совместимости донора и реципиента по HLA на степень тяжести ОРТПХ.

3. Провести сравнительный анализ частоты исходов ОРТПХ у пациентов, получавших ТМСК и пациентов, которым данное лечение не проводилось;

**Материал и методы.** В ходе работы был проведен ретроспективный анализ карт 49 пациентов ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», получивших аллогенную ТГСК за период с 01.06.1998 по 07.09.2018, у которых развилась стероидорезистентная кишечная форма ОРТПХ. Пациенты были разделены на 2 группы: пациенты основной группы (ОГ) получали ТМСК (n=28), пациентам контрольной группы (КГ) лечение ТМСК не проводилось (n=21). Был проведен сравнительный анализ исходов заболевания в данных группах. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel, Statistica 10. Для определения достоверности данных использовался точный критерий Фишера (двусторонний).

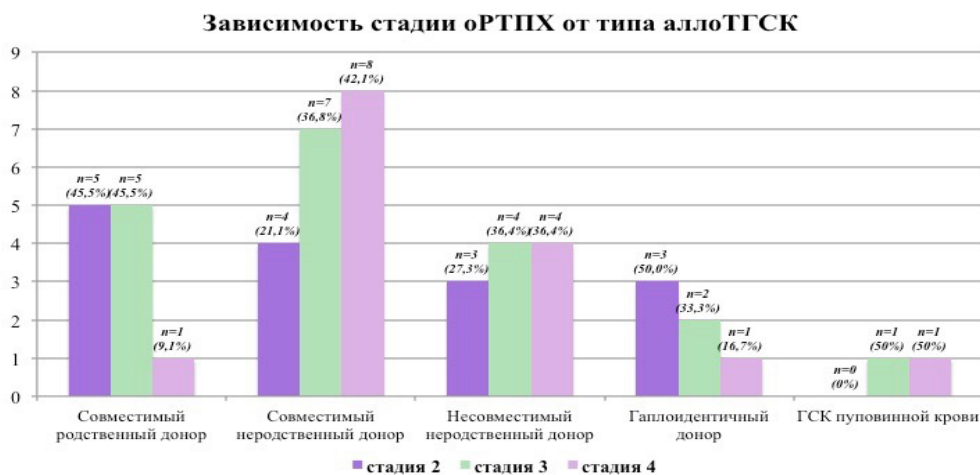
**Результаты и их обсуждение.** За изученный период времени: с 01.06.1998 по 07.09.2018 ТГСК была проведена 324 пациентам в возрасте от первого года жизни до 31 года. Из них кишечная форма ОРТПХ развилась у 21,6% пациентов (n=70), из них у 70% (n=49) — стероидорезистентная кишечная форма ОРТПХ. Данные пациенты в количестве 49 и составили ОГ и КГ.

В ОГ (n=28) распределение по полу было следующим: мальчики — 71,4% (n=20), девочки — 28,6% (n=8); в КГ (n=21) соответственно 47,6% (n=10) и 52,4% (n=11). Средний возраст в основной группе — 11 лет, в КГ — 10,8 лет, медиана в ОГ составила 12,5 лет, в КГ — 11 лет. Так, группы сопоставимы по возрасту и не сопоставимы по полу.

Донорами ГСК для пациентов ОГ стали: MSD (совместимый донор 1 степени

родства — брат/сестра) — 28,6% (n=8), MUD (совместимый неродственный донор) — 46,4% (n=13), MMUD (несовместимый неродственный донор) — 10,7% (n=3), гаплоидентичный донор (мать/отец) — 7,1% (n=2), клетки пуповинной крови были использованы в 7,1% случаев (n=2). В КГ эти значения составили: MSD — 19,0% (n=4), MUD — 23,8% (n=5), MMUD — 38,1% (n=8), гапло — 19,0% (n=4).

На диаграмме 1 представлено влияние степени совместимости донора и реципиента по системе HLA на тяжесть ОРТПХ.



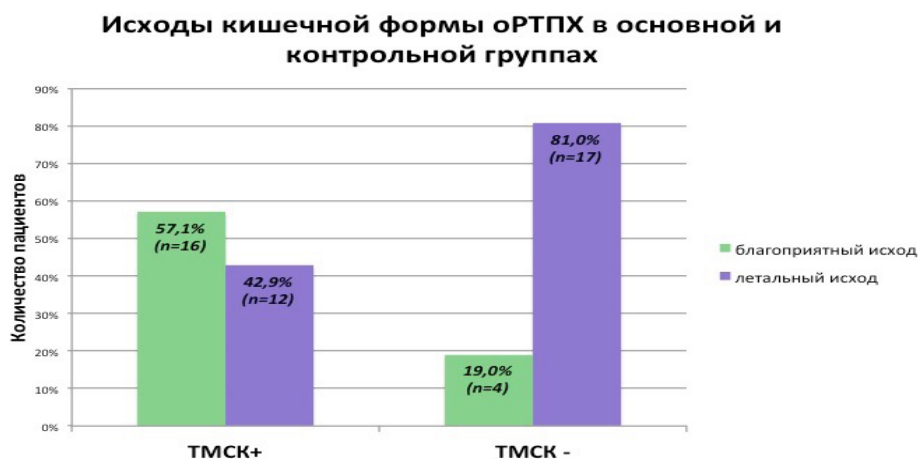
**Диагр. 1** — Зависимость стадии ОРТПХ от типа аллогенной ГГСК

Кишечная ОРТПХ развилась у 21,6% пациентов (n=70), из них стероидорезистентная форма кишечной ОРТПХ — у 70% пациентов (n=49). Критерий стероидорезистентности — отсутствие ответа на лечение метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг/сутки в течение последующих 3 дней или развитие прогрессирования симптомов в течение 7 дней стероидной терапии.

Структура по степени тяжести кишечной формы ОРТПХ в ОГ: 1 степень — 25,0% (n=7), 2 степень — 17,9% (n=5), 3 степень — 32,1% (n=9), 4 степень — 25,0% (n=7). В КГ, соответственно: 1 степень — 23,8% (n=5), 2 степень — 23,8% (n=5), 3 степень — 28,6% (n=6), 4 степень — 23,8% (n=5). Так, группы сопоставимы по степени тяжести ОРТПХ.

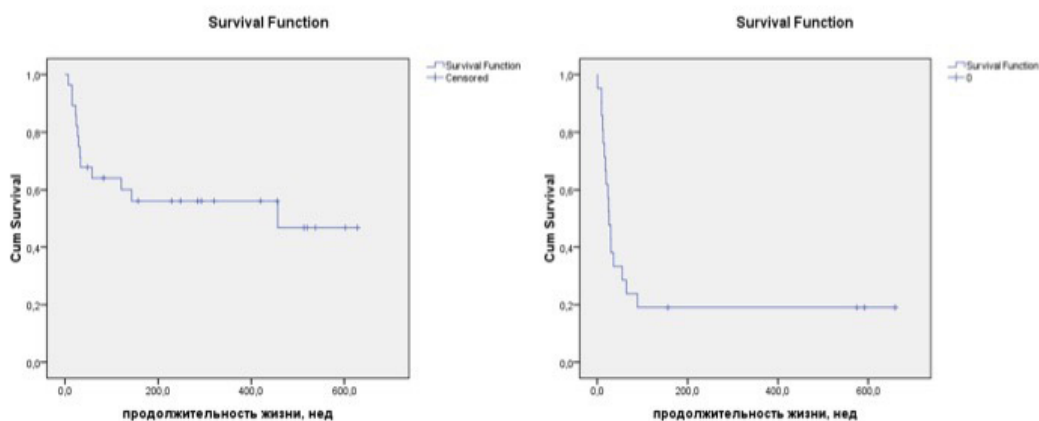
Пик развития ОРТПХ приходится на 11–20 дни после трансплантации, медиана — 19 день. Кишечная ОРТПХ в 100% случаев сочетается с поражением кожи и в 46,9% — с поражением печени.

Общая выживаемость в ОГ составила 57,1% (n=16) против 19,1% (n=4) в КГ (p<0,05) (диаграмма 2).



**Диagr. 2** — Исходы кишечной формы стероидорезистентной оРТПХ в ОГ и КГ

На рисунке 1 представлены кривые выживаемости пациентов ОГ и КГ, построенные по методу Каплана-Мейера.



**Рис. 1** — Кривые выживаемости пациентов ОГ и КГ

Далее были изучены причины смерти пациентов в группах (диаграммы 3 и 4).



**Диagr. 3** — Структура причин смерти в основной группе



**Диagr. 4** — Структура причин смерти в контрольной группе

### **Выводы:**

1 Кишечная оРТПХ развилась у 21,6% пациентов (n=70), получивших аллогенную ТГСК, из них стероидорезистентная форма кишечной оРТПХ — у 70% (n=49).

2 Тяжесть оРТПХ коррелирует со степенью несовпадения по HLA донора и реципиента: III-IV стадии оРТПХ при аллоТГСК от совместимого родственного донора – 54,6%, совместимого неродственного – 78,9%, несовместимого неродственного – 72,8%, гаплоидентичного донора – 50%, ГСК пуповинной крови – 100%, что позволяет прогнозировать развитие наиболее тяжелых форм оРТПХ у соответствующих групп пациентов.

3 Общая выживаемость в основной группе составила 57,1% (n=16) против 19,0% (n=4) в контрольной группе (p<0,05). В структуре причин смерти в опытной группе оРТПХ составила 33,3% (n=4), в контрольной группе — 52,9% (n=9). Летальность, наступившая непосредственно по причине оРТПХ, в основной группе составила 14,3% (n=4), в контрольной группе — 42,9% (n=9) (p<0,05), что свидетельствует о высокой эффективности применения мезенхимальных стволовых клеток при кишечной форме оРТПХ.

### **Литература**

1. Haematopoietic Stem Cell Transplantation / J. Apperley et al.; European School of Haematology, — Genoa, 2012. — 683 p.
2. Ferrara J. Novel strategies for the treatment and diagnosis of graft-versus-host-disease / J. Ferrara // Best Practice & Research: Clinical Haematology. — 2016. — № 20 (1). — С. 91–97.
3. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / под ред. проф. М.А. Волковой. — 2-е изд. М.: ОАО Издательство Медицина, 2014. — 1120 с.
4. Скворцова Ю.В., Балашов Д.Н., Масчан М.А. Динамическое наблюдение детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Ю.В. Скворцова, Д.Н. Балашов, М.А. Масчан // Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2015. — № 2 (2). — С. 50–59.