

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Мониторинг эритроцитарного донорского химеризма у онкогематологических больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Monitoring of Red Cell Donor Chimerism in Oncohematological Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

*М.В. Смольникова, Е.В. Бутина, А.В. Йовдий,
Е.А. Попонина, Н.А. Зорина*

*MV Smolnikova, EV Butina, AV Iovdii, EA Poponina,
NA Zorina*

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА»,
ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027

Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology,
72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Обоснование. Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) является радикальным методом лечения различных онкологических и гематологических заболеваний. Исследование эритроцитарного донорского химеризма — важный процесс в посттрансплантационный период, обеспечивающий диагностику приживления и функционирования трансплантата.

Цель. Оценить влияние иммуногематологических (ABO- и HLA-совместимость донора/реципиента) и медицинских (режимы кондиционирования) параметров на сроки возникновения посттрансплантационного донорского химеризма, определяемого по антигенам эритроцитов системы ABO.

Материалы и методы. В исследование включено 54 пациента гематологической клиники ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России (25 женского пола и 29 — мужского) в возрасте 3–60 лет (медиана 32 года). Всем пациентам выполнена аллоТГСК в 2013–2021 гг. У 39 больных имели место острые лейкозы, у 8 — злокачественные лимфопролиферативные заболевания, у 3 — миелолиферативные заболевания, у 4 — апластическая анемия. Антигены эритроцитов доноров и реципиентов исследованы методом гемагглютинации в геле с применением реактивов и оборудования производства Bio-Rad (США).

Результаты. Время возникновения донорского химеризма не зависит от степени совместимости пар донор-реципиент по системе HLA и режима кондиционирования. Появление донорского химеризма у реципиентов с большой ABO-несовместимостью занимает статистически значимо больше времени, чем у пациентов с малой ABO-несовместимостью и ABO-идентичностью.

Заключение. Мониторинг посттрансплантационного химеризма является важным диагностическим и прогностическим исследованием, позволяющим оценивать приживление донорских гемопоэтических клеток, восста-

Background. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a definitive therapy for patients with different oncological and hematological diseases. The study of red cell chimerism is a crucial process for diagnosing transplant engraftment and functioning during the post-transplantation period.

Aim. To assess the effect of immunohematological (ABO and HLA donor–recipient matching) and medical (conditioning regimens) parameters on the onset time of post-transplantation donor chimerism which is determined by RBC antigens.

Materials & Methods. The study enrolled 54 patients at the Kirov Research Institute of Hematology and Transfusiology in Russia (25 female and 29 male patients) aged 3–60 years (median 32 years). All of them received allo-HSCT in 2013–2021. Acute leukemias were identified in 39 patients, 8 patients were reported to have malignant lymphoproliferative diseases, 3 patients had myeloproliferative neoplasms, and 4 patients were diagnosed with aplastic anemia. RBC antigens of donors and recipients were analyzed by gel hemagglutination using Bio-Rad (USA) reagents and equipment.

Results. The onset time of donor chimerism depends neither on the degree of HLA donor–recipient matching, nor on conditioning regimen. Donor chimerism in recipients with major ABO-incompatibility occurs significantly later than in patients with minor ABO-incompatibility and ABO-identity.

Conclusion. Monitoring of post-transplantation donor chimerism is an important diagnostic and prognostic tool to assess donor hematopoietic cell engraftment, hematologic recovery, graft rejection, and relapse of the disease. After allo-HSCT, first donor red cells occur in pairs with major ABO-incompatibility later than in pairs with minor ABO-incompatibility or ABO antigen compatibility. Other im-

новление гемопоэза, отторжение трансплантата и развитие рецидива заболевания. Первое появление донорских эритроцитов после аллоТГСК у пар с большой АВО-несовместимостью отмечается позднее, чем у пар с малой несовместимостью или совместимых по антигенам системы АВО. Другие иммуногематологические и медицинский параметры не влияют на скорость формирования донорского химеризма, определяемого по антигенам эритроцитов.

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, донорский химеризм, система HLA, система АВО, режим кондиционирования, антигены эритроцитов.

Получено: 23 июня 2022 г.

Принято в печать: 29 ноября 2022 г.

Для переписки: Мария Викторовна Смольникова, ул. Красноармейская, д. 72, Киров, Российская Федерация, 610027; e-mail: smolnikova_96@inbox.ru

Для цитирования: Смольникова М.В., Бутина Е.В., Йовдий А.В. и др. Мониторинг эритроцитарного донорского химеризма у онкогематологических больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. 2023;16(1):96–100.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-96-100

munohematological and medical parameters do not affect the development rate of donor chimerism determined by RBC antigens.

Keywords: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, donor chimerism, HLA system, ABO system, conditioning regimen, RBC antigens.

Received: June 23, 2022

Accepted: November 29, 2022

For correspondence: Mariya Viktorovna Smolnikova, 72 Krasnoarmeiskaya ul., Kirov, Russian Federation, 610027; e-mail: smolnikova_96@inbox.ru

For citation: Smolnikova MV, Butina EV, Iovdii A, et al. Monitoring of Red cell Donor Chimerism in Oncohematological Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Clinical oncohematology. 2023;16(1):96–100. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-96-100

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) нередко служит радикальным методом лечения при различных опухолевых и неопухолевых заболеваниях системы крови [1]. При аллоТГСК HLA-совместимость имеет решающее значение, а несовместимость по антигенам эритроцитов не считается барьером для успешного проведения трансплантации аллогенного костного мозга. Наличие антиэритроцитарных антител как у донора, так и у реципиента может стать причиной задержки восстановления эритропоэза и развития гемолитических осложнений [2]. Исследование эритроцитарного химеризма — важный процесс в посттрансплантационный период, обеспечивающий диагностику приживления и функционирования аллогенного трансплантата, а также влияющий на тактику трансфузионной терапии [3–5].

Существует три группы несовместимости пар донор-реципиент по системе АВО. При большой АВО-несовместимости в сыворотке реципиента имеются антитела к эритроцитам донора, например реципиент с группой О (I), донор с группой А (II). При малой АВО-несовместимости у донора присутствуют антитела к эритроцитам реципиента, например реципиент с группой А (II), донор с группой О (I). Комбинированная АВО-несовместимость возникает, если донор и реципиент имеют антитела, направленные против антигенов группы крови АВО друг друга, например реципиент с группой В (III), донор с группой А (II) [6].

Цель настоящего исследования — оценить влияние иммуногематологических (АВО- и HLA-

совместимость донора/реципиента) и медицинских (режимы кондиционирования) параметров на срок возникновения посттрансплантационного донорского химеризма, определяемого по антигенам эритроцитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 54 пациента гематологической клиники (25 женского пола и 29 — мужского) в возрасте 3–60 лет (медиана 32 года). Всем пациентам аллоТГСК выполнена в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России в 2013–2021 гг.

Диагноз ставили на основании общепринятых международных критериев. Острые лейкозы диагностированы у 39 больных (20 — острый миелобластный лейкоз, 14 — острый лимфобластный лейкоз, 5 — острый миеломоноцитарный лейкоз). Злокачественные лимфолифопролиферативные заболевания имели место у 8 пациентов (1 — хронический лимфолейкоз, 6 — лимфома Ходжкина, 1 — лимфома из клеток мантии), апластическая анемия — у 4, миелолифопролиферативные заболевания — у 3 (2 — хронический миелолейкоз, 1 — остеомиелофиброз).

Идентичного по системе HLA родственного донора имели 17 (31,5 %) пациентов, HLA-идентичного неродственного донора — 21 (38,9 %), гаплоидентичного родственного донора — 16 (29,6 %). Для неродственной аллоТГСК доноры были подобраны в Российской объединенной базе доноров гемопоэтических стволовых клеток (Bone Marrow Donor Search).

По системе АВО идентичными были 25 (46,3 %) пар донор-реципиент, большую несовместимость по

Таблица 1. Динамика донорского химеризма в группах с различной HLA-совместимостью пар донор-реципиент

Донорский химеризм	Медиана (диапазон), дни			p
	HLA-идентичные родственные (n = 17)	HLA-идентичные неродственные (n = 21)	HLA-гаплоидентичные родственные (n = 16)	
Первое появление	22 (17–201)	20 (11–56)	20 (12–53)	> 0,05
50 %	53 (26–227)	38 (21–74)	50 (19–142)	> 0,05
100 %	137 (70–316)	123 (44–260)	119 (70–273)	> 0,05

Таблица 2. Динамика донорского химеризма в группах с различной ABO-совместимостью пар донор-реципиент

Донорский химеризм	Медиана (диапазон), дни			p
	ABO-идентичные (n = 25)	Малая ABO-несовместимость (n = 16)	Большая ABO-несовместимость (n = 13)	
Первое появление	20 (12–54)	19 (11–41)	26 (14–201)	< 0,05
50 %	41 (19–142)	41 (26–74)	54 (34–227)	> 0,05
100 %	134 (44–316)	110 (70–150)	134 (90–278)	> 0,05

Таблица 3. Большая ABO-несовместимость по антигену А

Пациент №	До трансплантации		После трансплантации	
	Титр IgM	Титр IgG	Исчезновение антител, день	Первое проявление донорского химеризма, день
1	64	—	70-й	45-й
2	—	—	54-й	33-й
3	16	—	Персистирование антител	18-й
4	8	—	49-й	14-й
5	8	4	252-й (IgM) 201-й (IgG)	201-й
6	8	4	Персистирование антител (IgM) 65-й (IgG)	92-й
7	4	—	20-й	20-й
8	4	—	12-й	41-й

системе ABO имели 9 (16,7 %) пар, малую несовместимость — 16 (29,6 %), комбинированную ABO-несовместимость — 4 (7,4 %). По А-антигену различались 18 (33,3 %) пар донор-реципиент, по В-антигену — 16 (29,6 %). При статистической обработке данных больные с комбинированной несовместимостью были отнесены к группе с большой ABO-несовместимостью.

Перед проведением аллотГСК у 32 (59,3 %) пациентов применялся режим кондиционирования со сниженной интенсивностью (КСИ), у 22 (40,7 %) — миелоаблативный режим кондиционирования (МАК).

После аллотГСК антигены эритроцитов доноров и реципиентов исследованы методом гемагглютинации в геле с применением реактивов и оборудования производства Bio-Rad (США).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с использованием программы BIOSTAT. Статистическая значимость показателей оценивалась с помощью непараметрического критерия Краскела—Уоллиса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведена оценка зависимости скорости формирования донорского химеризма от HLA-совместимости пар донор-реципиент. После аллотГСК время первого проявления донорского химеризма, а также 50- и 100%-го донорского химеризма в среднем совпадало во всех группах (табл. 1). Статистически значимых различий между сроками возникновения донорского химеризма не наблюдалось ($p > 0,05$).

Получены статистически значимые различия между сроками появления донорских эритроцитов у ABO-идентичных пар, пар с большой и малой ABO-несовместимостью. Время возникновения первого донорского химеризма у пар донор-реципиент с большой ABO-несовместимостью было более длительным (медиана 26 дней) по сравнению с парами донор-реципиент с малой ABO-несовместимостью (медиана 19 дней) и ABO-идентичностью (медиана 20 дней). Сроки возникновения 50- и 100%-го донорского химеризма статистически значимо не различались во всех группах ($p > 0,05$) (табл. 2).

Исчезновение анти-ABO-антител происходило в период с 10-го по 252-й день (медиана 42 дня) после аллотГСК. У 6 из 8 пациентов с большой несовместимостью по антигену А донорские эритроциты, экспрессирующие А-антиген, появились в крови до исчезновения анти-А-антител, у 2 больных — после этого. В 2 наблюдениях эритроциты донора экспрессировали антиген А₂. Анти-А₁-антитела у этих пациентов выявлялись весь период наблюдения. Титр естественных (IgM) и иммунных (IgG) анти-А-антител, исчезновение антител и первое появление донорского химеризма у пациентов представлены в табл. 3. Медиана времени исчезновения анти-А-антител составила 52 дня (диапазон 12–252 дня).

У реципиентов с большой несовместимостью по антигену В были выявлены только IgM анти-В-антитела. Донорские эритроциты, экспрессирующие В-антиген, появились сразу после исчезновения анти-В-антител (медиана 22 дня, диапазон 10–56 дней) (табл. 4).

Таблица 4. Большая АВО-несовместимость по антигену В

Пациент №	После трансплантации	
	Исчезновение антител, день	Первое проявление донорского химеризма, день
1	56-й	56-й
2	10-й	24-й
3	20-й	20-й
4	28-й	28-й
5	22-й	22-й

Оценено влияние режимов кондиционирования (КСИ и МАК) на срок появления донорских эритроцитов. После аллотГСК время первого проявления донорского химеризма, а также 50- и 100%-го донорского химеризма статистически значимо не различалось между группами ($p > 0,05$) (табл. 5).

Выявлен случай парциальной красноклеточной аплазии у пациента с большой АВО-несовместимостью с донором. Перед аллотГСК применялся режим МАК. Первое появление донорских эритроцитов зарегистрировано на 201-й день, 100%-й донорский химеризм сформировался на 278-й день. IgG анти-А-антитела присутствовали в крови реципиента в течение 201 дня, IgM — 252 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мониторинг посттрансплантационного химеризма является важным диагностическим и прогностическим исследованием, позволяющим оценивать приживление донорских гемопоэтических стволовых клеток, восстановление гемопоэза, отторжение трансплантата и развитие рецидива заболевания. Постепенное увеличение доли клеток донора в костном мозге реципиента дает возможность говорить об эффективности проведенной аллотГСК [7].

Необходимым условием для успешной ТГСК является наличие доноров стволовых клеток, идентичных/гаплоидентичных по системе HLA [8–10]. Примерно 40–50 % всех ТГСК выполняются от АВО-неидентичных доноров.

По мнению ряда авторов, ожидаемыми иммунологическими последствиями после аллотГСК, несовместимых по системе АВО, являются немедленные и отсроченные гемолитические осложнения, обусловленные наличием изогемагглютининов. Кроме того, отмечается замедленное восстановление эритроидного ростка кроветворения в костном мозге после аллотГСК [6, 11, 12].

В представленной работе изучены сроки возникновения донорского химеризма у пациентов в зависимости от АВО-, HLA-совместимости и режима кондиционирования. Установлено, что первое появление донорских эритроцитов после аллотГСК у пар с большой АВО-несовместимостью отмечается позднее, чем у пар с малой несовместимостью или идентичных по системе АВО. Остальные иммунологические и медицинские параметры не влияют на скорость формирования донорского химеризма, определяемого по антигенам эритроцитов.

Таблица 5. Динамика посттрансплантационного донорского химеризма в группах с различными по интенсивности режимами кондиционирования

Донорский химеризм	Медиана (диапазон), дни		
	КСИ ($n = 32$)	МАК ($n = 22$)	p
Первое появление	20 (12–56)	20 (11–201)	$> 0,05$
50 %	45 (19–142)	53 (31–227)	$> 0,05$
100 %	120 (44–316)	139 (70–278)	$> 0,05$

КСИ — кондиционирование сниженной интенсивности; МАК — миелоаблативное кондиционирование.

Выявлено, что исчезновение анти-А-антител из кровотока пациента происходит медленнее, чем анти-В-антител. Возможно одновременное присутствие в крови реципиента анти-А-антител и эритроцитов, несущих антиген А. При А₂-варианте антигена А вероятно пожизненное персистирование анти-А-антител у больного. Существование в сосудистом русле эритроцитов с антигеном В и анти-В-антителами не зафиксировано ни у одного из пациентов.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.В. Бутина.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: М.В. Смольникова, Е.В. Бутина, А.В. Йовдий.

Подготовка рукописи: М.В. Смольникова, Е.В. Бутина, А.В. Йовдий.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Лавриненко В.А., Савицкая Т.В., Волочник Е.В. и др. Количественный анализ химеризма после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток молекулярно-генетическими методами. Онкогематология. 2014;9(2):29–36.
[Lavrinenko VA, Savitskaya TV, Volochnik EV, et al. Quantitative analysis of chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with molecular genetic methods. Onkogematologiya. 2014;9(2):29–36. (In Russ)]
2. Vaezi M, Dameshghi DO, Souri M, et al. ABO Incompatibility and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Outcomes. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2017;11(2):139–47.
3. Лавриненко В.А., Марейко Ю.Е., Березовская Е.Ю. и др. Становление донорского химеризма у пациентов с первичными иммунодефицитами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Онкогематология. 2018;13(2):82–92. doi: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-82-92.
[Lavrinenko VA, Marejko YE, Berezovskaya EY, et al. Donor chimerism in patients with primary immunodeficiency after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Oncohematology. 2018;13(2):82–92. doi: 10.17650/1818-8346-2018-13-2-82-92. (In Russ)]
4. Богданов К.В., Моторин Д.В., Никулина Т.С. и др. Мониторинг донорского химеризма и минимальной остаточной болезни у онкогематоло-

гических больных после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Биомедицинская химия. 2017;63(6):570–81. doi: 10.18097/PBMC20176306570.

[Bogdanov KV, Motorin DV, Nikulina TS, et al. Donor chimerism and minimal residual disease monitoring in leukemia patients after allo-HSCT. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2017;63(6):570–81. doi: 10.18097/PBMC20176306570. (In Russ)]

5. Минаковская Н.В., Марейко Ю.Е., Кирсанова Н.П. и др. Трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей и молодых взрослых в Республике Беларусь. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2017;3(3):271–84.

[Minakovskaya NV, Mareiko YuE, Kirsanova NP, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults in the Republic of Belarus. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*. 2017;3(3):271–84. (In Russ)]

6. Worel N. ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med Hemother*. 2016;43(1):3–12. doi: 10.1159/000441507

7. Лавриненко В.А., Марейко Ю.Е., Красько О.В. и др. Химеризм и восстановление гемопоэза после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при апластических анемиях у детей. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2016;2(4):206–7.

[Lavrinenko VA, Mareiko YuE, Krasko OV, et al. Chimerism and hematopoietic reconstitution after allogeneic stem cell transplantation in children with aplastic anemia. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*. 2016;2(4):206–7. (In Russ)]

8. Rydberg L. ABO-incompatibility in solid organ transplantation. *Transfus Med*. 2001;11(4):325–42. doi: 10.1046/j.1365-3148.2001.00313.x.

9. Кучер М.А., Певцов Д.Э., Макаренко О.А. и др. АВО-несовместимость при аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток: анализ 15-летнего опыта НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой. *Онкогематология*. 2016;11(4):49–55. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-4-49-55.

[Kucher MA, Pevtsov DE, Makarenko OA, et al. ABO-incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 15-years experience of R.M. Gorbacheva Memorial Research Institute for Children Oncology, Hematology and Transplan-

tation. *Oncohematology*. 2016;11(4):49–55. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-4-49-55. (In Russ)]

10. Хамаганова Е.Г., Кузьмина Л.А. Оценка HLA-совместимости и требования к HLA-типированию больного и донора при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология*. 2019;64(2):175–87. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-175-187.

[Khamaganova EG, Kuzmina LA. Assessment of HLA-compatibility and requirements for HLA-typing of patient and donor in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Russian journal of hematology and transfusionology*. 2019;64(2):175–87. doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-175-187. (In Russ)]

11. Bolan CD, Leitman SF, Griffith LM, et al. Delayed donor red cell chimerism and pure red cell aplasia following major ABO-incompatible nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2001;98(6):1687–94. doi: 10.1182/blood.V98.6.1687.

12. Wang Z, Sorrow ML, Leisenring W. The Impact of Donor Type and ABO Incompatibility on Transfusion Requirements after Nonmyeloablative Hematopoietic Cell Transplantation (HCT). *Br J Haematol*. 2010;149(1):101–10. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.12.323.

13. Йовдий А.В., Бутина Е.В., Попонина Е.А. и др. Интерпретация результатов иммуногематологических исследований у пациентов гематологической клиники. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(4):221–4. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-4-221-224.

[Yovdiy AV, Butina EV, Poponina EA, et al. Interpretation of the results of immunohematological tests in hematological patients. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019;64(4):221–4. doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-4-221-224. (In Russ)]

14. Бутина Е.В., Минеева Н.В., Зайцева Г.А. и др. Аллоиммунизация к антигенам эритроцитов у пациентов с гематологическими и онкогематологическими заболеваниями. *Трансфузиология*. 2019;21(2):27–34.

[Butina EV, Mineeva NV, Zaitseva GA, et al. Red blood cell alloimmunization in patients with hematology/oncology disorders. *Transfuziologiya*. 2019;21(2):27–34. (In Russ)]