

На правах рукописи

**Бурцев
Алексей Александрович**

**Особенности трансплантации аллогенного
костного мозга от доноров, отличающихся
по антигенам системы АВО и резус**

14.00.29.- гематология и переливание крови

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва - 2006

Актуальность проблемы

Среди проблем, связанных с применением трансплантации костного мозга (ТКМ), особое место принадлежит тактике ведения больных, у которых доноры костного мозга отличаются по групповым или резус антигенам. Групповую несовместимость называют "большой" при наличии у реципиента антител к АВО антигенам донора и "малой", если у донора есть антитела к АВО антигенам больного. Резус-несовместимость больного и донора предполагает наличие в сыворотке больного или донора иммунных антител, направленных против резус-антигенов донора или больного, соответственно. Наиболее сложным является выполнение миелотрансплантации при "большой" групповой и резус-несовместимости пар, когда требуются не только удаление эритроцитов из костномозговой взвеси, но и проведение повторных сеансов плазмообмена для снижения титра естественных изогемагглютининов или иммунных анти-резус антител. Однако, как правило, не удается снизить их титр до нулевых значений к моменту миелотрансплантации, равно как и полностью отделить эритроциты от клеток костного мозга и избежать примеси разногруппных эритроцитов. В связи с этим введение миелокариоцитов от доноров, отличающихся по групповым антигенам или наличие у больного или донора иммунных антител к антигенам системы резус является в определенном смысле разногруппной или разнорезусной трансфузией.

Разногруппные трансплантации костного мозга не являются редкостью, они выполняются, примерно, одной трети пациентов. Кроме того, у большинства пациентов имеются отличия по антигенам системы резус. Тем не менее, многие вопросы, связанные с особенностями клинического течения посттрансплантационного периода у таких больных, нуждаются в дальнейшем изучении. Так, сведения о частоте и характере гемолитических реакций, развитии анемического синдрома после трансфузий костного мозга от разногруппных доноров являются разноречивыми. Лишь в единичных работах приведены данные о характере восстановления показателей крови и клеток эритроидного ряда в костном мозге в

Научные руководители: доктор медицинских наук,
профессор Любимова Лидия Семеновна

доктор биологических наук
Порешина Лидия Петровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Рукавицын Олег Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор Сахаров Роман Сергеевич

Ведущая организация:

Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М. Ф. Владимирского

Защита диссертации состоится "___" "___" 2006 года в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 215.008.01 при Главном военном клиническом госпитале имени академика Н.Н. Бурденко по адресу: 105229, Москва, Госпитальная пл. 3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Главного военного клинического госпиталя имени академика Н.Н. Бурденко.

Автореферат разослан «30» 11 2006 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Александров А.С.

условиях АВО-несовместимости донора и реципиента, частоте развития у таких пациентов острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), не охарактеризована динамика эритроцитарного химеризма и естественных изогемагглютининов с учетом совместимости пар по групповым и резус-антигенам, не разработана тактика ведения больных с отсроченным приживлением трансплантата по данным исследования эритроцитарного химеризма. Актуальность темы определяется необходимостью детального анализа клинико-гематологических особенностей течения посттрансплантационного периода с учетом динамики эритроцитарного химеризма у больных после миелотрансплантаций от доноров, отличающихся по групповым и/или резус-антигенам.

Цель работы

Изучить клинико-гематологические особенности и динамику эритроцитарного химеризма после трансплантации аллогенного костного мозга от доноров, отличающихся по антигенам системы АВО и резус-фактору.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать непосредственную переносимость разногруппных и разнорезусных миелотрансплантаций.
2. Определить сроки восстановления показателей крови после миелотрансплантаций от разногруппных доноров.
3. Установить динамику клеток эритроидного ряда по данным миелограмм у больных гемобластозами после трансплантации костного мозга от разногруппных доноров.
4. Оценить частоту развития острой и хронической реакции "трансплантат против хозяина" после разногруппных трансплантаций.
5. Установить сроки приживления трансплантата, отличающегося по групповым антигенам с помощью эритроцитарных маркеров.
6. Определить особенности миелотрансплантаций от доноров, имеющих различия с реципиентом по антигенам системы резус.
7. Охарактеризовать динамику антител после АВО-несовместимой трансплантации костного мозга.

Научная новизна работы

На основе клинико-гематологических и серологических исследований изучены непосредственная переносимость, клинические особенности посттрансплантационного периода, динамика восстановления кроветворения и приживления трансплантата у больных гемобластозами после трансплантации костного мозга от доноров, отличающихся по АВО или резус-антигенам, установлены различия в динамике антител после АВО-несовместимой миелотрансплантаций. Новизна исследования определяется отсутствием, как в отечественной, так и в зарубежной литературе работ, посвященных многостороннему анализу указанных аспектов выполнения разногруппных и разнорезусных миелотрансплантаций.

Научно-практическая ценность работы

Большой круг вопросов, освещенных в настоящем исследовании, представляет как научный, так и практический интерес. Показано, что непосредственная переносимость трансфузий иногруппного костного мозга в большинстве случаев является удовлетворительной и не отличается от наблюдаемой после АВО-совместимой ТКМ. Также не выявлено различий в темпе восстановления числа лейкоцитов и тромбоцитов у больных, которым применена разногруппная миелотрансплантация, потребности в трансфузиях тромбоцитов по сравнению с больными, не имеющими отличий с их донорами по антигенам системы АВО и увеличения частоты развития острой или хронической РТПХ. Тот факт, что наличие групповых различий донора и реципиента не влияет на частоту развития острой и хронической РТПХ, позволяет сделать вывод об отсутствии необходимости в применении таким пациентам более интенсивной иммуносупрессивной профилактики этих осложнений. Показано, что после ТКМ от доноров с большой АВО-несовместимостью приживление донорских эритрокариоцитов происходит медленнее, чем у пациентов с малой несовместимостью или с отсутствием групповых различий. В значительной мере это определяется наличием в этой группе больных, в основном, с 0(1) группой крови после ТКМ от доноров А(П) группой крови, у которых наблюдается длительная выработка собственного изогемагглютинина а. У всех этих пациентов отсроченное приживление донорских эритрокариоцитов сопровождалось редукцией эритроидного ростка в костном мозге вплоть до его аплазии, продолжительной анемией и увеличением потребности в трансфузиях эритроцитов. В

этих случаях показана эффективность применения повторных сеансов плазмообмена, которые способствовали снижению титра изогемагглютинаина а, росту уровня Нв и содержания донорских эритроцитов в крови. Установлено, что отличия пар по резус-антигенам не вызывают у больных заметных осложнений за исключением случаев резус-несовместимости, предполагающей наличие у больных или доноров иммунных анти-резус антител. На основании этих данных была выделена группа больных, имеющих повышенный риск развития иммунологических осложнений.

Приведенные данные являются важными не только с научной, но и практической точки зрения, так как позволяют прогнозировать развитие иммунных конфликтов, планировать заранее применение сеансов плазмообмена, объем трансфузионной терапии в посттрансплантационном периоде, применение иммуносупрессантов.

Накопленный опыт способствует углублению наших знаний об особенностях выполнения ТКМ от доноров, имеющих различия по антигенам систем АВО и резус.

Основные положения, выносимые на защиту

1 • После трансплантации костного мозга от доноров, имеющих отличия по АВО- или резус-антигенам, у большинства пациентов течение посттрансплантационного периода не имеет существенных отличий от такового после совместимых миелотрансплантаций.

2. У больных с 0(1) группой крови после миелотрансплантаций от доноров А(П) группы крови может наблюдаться отсроченное приживление трансплантата на фоне сохраняющейся выработки изогемагглютинаина а, длительная анемия и аплазия эритроидного ряда.

3. При большой несовместимости пар по антигенам системы АВО увеличение содержания донорских эритроцитов в крови реципиентов происходит достоверно медленнее, чем при малой несовместимости и у пациентов, с отсутствием различий по групповым антигенам.

Апробация работы

Диссертационная работа прошла первичную экспертизу на заседании Проблемной комиссии Гематологического научного центра РАМН «Гемопоз, молекулярная биология, биотехнология, иммуногематология; гемобластозы и депрессии кроветворения» 16 июня 2005 года.

Материалы и основные положения диссертации доложены на межлабораторной конференции ГНЦ РАМН (Москва, 2002), на конференции по вопросам трансплантологии и искусственных органов (Москва, 2002), на Российско-Норвежской конференции по гематологии (Санкт-Петербург, 2003), Всероссийской конференции «Новое в гематологии и клинической трансфузиологии» (Москва, 2003, 2005). По теме диссертации опубликовано 7 работ.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 105 страницах, состоит из введения, обзора литературы, методической главы, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, указателя литературы, содержащего НО источников, в том числе 11 отечественных. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 6 рисунками.

Диссертация выполнена в отделении высокодозной химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга (зав. - член-корр. РАМН, профессор В.Г.Савченко) и иммуногематологической лаборатории (зав. к.м.н. Головкина Л.Л.).

Соавторами работ, опубликованных по теме диссертации, являются сотрудники ГНЦ РАМН - Анухина М.В., Васильева М.Н., к.м.н. Виноградова О.А., Гемджян Э.Г., к.м.н. Грибанова Е.О., к.м.н. Демидова И.А., д.м.н. Домрачева Е.В., академик РАМН Зотиков Е.А., д.м.н. Калинин Н.Н., к.м.н. Кузьмина Л.А., к.б.н. Кутьина Р.М., д.м.н. Менделеева Л.П., к.б.н. Мисюрин А.В., Петюшин А.Н., член-корр. РАМН Савченко В.Г., к.м.н. Шпакова А.П., Штырева Е.М.

Содержание работы

Общая характеристика больных

В настоящей работе использованы материалы наблюдений за 34 больными, которые находились на лечении в отделении химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга ГНЦ РАМН с 2000 по 2003 гг.

Работа состоит из двух разделов - клинического и лабораторного. Согласно поставленным задачам в первом разделе представлен клинический материал на основе созданной базы данных. Он включал 31 реципиента аллогенного костного мозга. Другая часть работы посвящена изучению динамики эритроцитарного химеризма и естественных изогемагглютининов после трансплантации костного мозга от доноров, имеющих отличия по групповым или резус-антигенам. В этом

разделе исследовано 34 пациента, которые имели маркеры для слежения за динамикой эритроцитарного химеризма и не погибли в раннем посттрансплантационном периоде.

Среди 31 пациента, вошедших в первый раздел работы, было 10 больных с острыми миелобластными лейкозами (ОМЛ), 5 острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ), 10 хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и 6 пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС). Среди пациентов с острыми лейкозами (ОЛ) большинство были в 1-й полной ремиссии 9 человек. При ХМЛ, за исключением 1 пациента, ТКМ была проведена в хронической фазе заболевания. Среди пациентов с МДС было по 1 больному с рефрактерной анемией и рефрактерной анемией с наличием кольцевых сидеробластов и 4 больных с рефрактерной анемией с избытком бластов. Возраст больных не превышал 51 года, большая часть пациентов была моложе 35 лет (64,5%), преобладали женщины (n=18). В 17 случаях пол донора и реципиента совпадал, от доноров женщин реципиентам мужчинам произведено 6 ТКМ, для 8 женщин донорами были мужчины. Донорами для больных во всех случаях были HLA - идентичные сиблинги, ареактивные в реакции смешанной культуры лимфоцитов. В 27 случаях производили трансплантацию костного мозга, а в 4 - стволовых клеток периферической крови.

Профилактику РТПХ проводили сочетанием циклоспорина А (начальная доза 3 мг/кг массы тела) с -1 дня с коротким курсом метотрексата по 10-15 мг/м² поверхности тела в +1, +3, +6 и + 11 дни.

В зависимости от различий по эритроцитарным антигенам АВО между донором и реципиентом, и с учетом задач исследования пациенты были разделены на три группы. В 1 группу вошли пары с большой несовместимостью по АВО (БН), во 2 - с малой несовместимостью (МН) и в 3 совместимые по АВО (Совм).

Общее число больных в группе с большой несовместимостью по антигенам системы АВО составило 12 человек (7-е ОЛ, 4 - с ХМЛ и 1 - с МДС (рефрактерная анемия). Давность диагностики заболевания в данной группе варьировала от 6 до 64 месяцев (в среднем - 18,2 мес).

Для снижения титра естественных изогемагглютининов у реципиентов этой группы в режим предтрансплантационной подготовки были включены сеансы плазмообмена в количестве 1-3 с замещением свежезамороженной плазмой (СЗП) в объеме 1100-7106 мл в зависимости от исходного титра изогемагглютининов к

эритроцитам донора. При этом стремились к снижению изогемагглютининов до титра менее 1:16. Во всех случаях проводили отделение плазмы и эритроцитов из костномозговой взвеси в градиенте плотности (гидроксиэтилкрахмал) после центрифугирования. Соотношение групповых антигенов при большой несовместимости представлено в таблице 1.

Как видно из этой таблицы трансфузия костномозговой взвеси А(Н) группы реципиентам с 0(I) группой имела место в 4х случаях, А(II) группы больным с В(III) группой в 3х случаях, В(III) группы больным с 0(I) группой в 4х случаях, в одном случае донор имел В(III) группу крови, а реципиент был А(II) группы. Среди больных этой группы несовместимости по резус-антигенам не было.

Таблица 1

Соотношения антигенов системы АВО при большой несовместимости

Группы крови		Число пар
Донор	Реципиент	
А(II)	0(I)	4
А(II)	В(III)	3
В(III)	0(I)	4
В(III)	А(II)	1

В группе больных с малой несовместимостью наблюдалось 7 пациентов: 5 больных с ОЛ и 2 пациента с ХМЛ. Длительность заболевания от момента диагностики до ТКМ составила от 7 до 24 месяцев (в среднем - 12 мес).

При малой несовместимости по антигенам системы АВО во всех случаях проводили отделение плазмы и эритроцитов из костномозговой взвеси. В данной группе больных плазмообмен перед ТКМ проводили только одной пациентке, что было связано с наличием у нее полных антител к антигену Е системы резус. Ей был проведен 1 сеанс плазмообмена с замещением свежезамороженной плазмой АВ(IV) группы в объеме 2120 мл. Титр антител до и после сеанса плазмообмена составил 1:2.

При малой несовместимости пар донор-реципиент имелись следующие соотношения антигенов системы АВО: трансфузия костномозговой взвеси 0(1)

группы в А(II) группу выполнена в 3 случаях, О(I) в В(III) группу в 2х случаях и 2 реципиентам АВ(IV) группы крови от доноров О(I) и А(II) групп крови (табл. 2).

Таблица 2

Соотношения антигенов системы АВО при малой несовместимости

Группы крови		Число пар
Донор	Реципиент	
О(I)	А(II)	3
О(I)	В(III)	2
О(I)	АВ(IV)	1
А(II)	АВ(IV)	1

В третью группу вошли 12 больных, которые не имели расхождений с донорами по системе АВО: 3 - е острыми миелобластными лейкозами, 4 - е хроническим миелолейкозом, 5 пациентов с МДС. Длительность заболевания до ТКМ составила от 4 до 16 месяцев (в среднем - 9,5 мес.) В качестве маркеров для изучения эритроцитарного химеризма у больных контрольной группы использовали антигены системы резус, а также системы MNS.

Исследование динамики эритроцитарного химеризма проведено у 34 пациентов, из которых 17 страдали ОI (11 ОМI и 6 ОЛI), 11 - ХМI и 6 - МДС. Большинство из этих пациентов вошли в исследование в предпринятом в первом разделе работы. Возраст пациентов составил 15-43 года (медиана 27,5 лет), давность диагностики заболевания до ТКМ 4-59 мес. (медиана - 9,5 мес). В 28 случаях в качестве режима кондиционирования использовали бусульфан (16 мг/кг массы тела) в сочетании с циклофосфаном (120 мг/кг массы тела), и в 2 - циклофосфан (120 мг/кг массы тела) с последующим тотальным облучением тела в дозе 12 Грей, а 4 пациентам ТКМ была произведена после кондиционирования в режиме пониженной интенсивности. В группу с большой несовместимостью вошли все 12 пациентов, исследованных в первом разделе диссертации. Соотношения групповых антигенов при малой несовместимости с донорами были в 8 случаях А(II) → АВ(IV), у остальных двух пар В(III) → АВ(IV) и О(I) → А(II). Группы крови больных и их доноров при отсутствии различий по антигенам системы АВО были в 3 случаях В(III), в 2 - О(I) и в 1 А(II).

Методы исследования

С целью изучения динамики химеризма по эритроцитарным антигенам систем АВО и резус были применены методы, основанные на агглютинации эритроцитов при контакте с антителами против антигенов эритроцитов фенотипа реципиента или донора. Учет эритроцитов донорского фенотипа в первом случае производили по количеству неагглютинированных эритроцитов, во втором случае - по количеству эритроцитов, входящих в агглютинаты.

С целью выявления различий по эритроцитарным антигенам систем АВО и резус пары донор-реципиент типировали методами агглютинации на плоскости и солевой агглютинации перед ТКМ. При этом отмечали исходное наличие неагглютинированных эритроцитов, что могло быть связано с проводимой до ТКМ трансфузионной терапией. До момента появления донорских эритроцитов в периферической крови больных в качестве метода контроля использовали агглютинацию на плоскости. С момента появления донорских эритроцитов и до достижения полного донорского эритроцитарного химеризма использовали количественный метод дифференциальной агглютинации по Эшби в модификации лаборатории иммуногематологии ГНЦ РАМН с периодичностью 1 раз в неделю. Объектом исследования служили эритроциты периферической крови, взятые с добавлением гепарина 0,2 мл (1 мл - 5 тыс. ед.).

Для определения количества эритроцитов с антигенной меткой по резус-фактору, помимо метода дифференциальной агглютинации по Эшби, использовали метод агглютинации на плоскости. Качественной реакцией на наличие (или отсутствие) эритроцитов Rh+ служила непрямая проба Кумбса с неполными анти-О-антителами, которую использовали как наиболее чувствительный метод для подтверждения достижения 100% донорского эритропоэза.

Для определения титра естественных изогемагглютининов применяли методику солевой агглютинации. При этом использовали сыворотку крови пациента, полученную после ретракции сгустка. Поскольку после трансплантации костного мозга можно ожидать появления иммунных антител против групповых антигенов как донора, так и реципиента, определения проводили при двух температурных режимах

+8 С и +37°С вместо стандартного +22°С, который используется при трансфузий крови. Температура +8 С была выбрана в связи с тем, что естественные изогемагглютинины являются Холодовыми антителами. Использование этого режима позволяет исключить колебания температур, неизбежных при проведении исследований в комнатных условиях. Главным отличием естественных изогемагглютининов от Холодовых иммунных антител являлось отсутствие реакций с эритроцитами 0(1) группы. Второй температурный режим +37°С использован для выявления тепловых иммунных антител. О наличии иммунных протигрупповых антител судили по превышению титра антител, выявленных при температуре +8°С.

Результаты оценивали по максимальному титру, в котором выявлялась агглютинация.

Иммунологическое типирование пар донор-реципиент, а также определение совместимости по эритроцитарным антигенам проводили совместно с к.б.н. Р.М.Кутыной, М.Н.Васильевой, к.б.н. И.А.Бобровой (лаб. иммуногематологии, зав. к.м.н. Л.Л. Головкина), реакцию смешанной культуры лимфоцитов с к.м.н. А.П.Шлаковой (лаб. клинической иммунологии, зав. проф. Т.И.Бульчева).

Помимо описанных специальных методов исследования больным проводили общепринятые исследования крови и костного мозга с подсчетом гемо - и миелограмм. Эти исследования выполняли в клинико-диагностической лаборатории (заведующая - Тихонова Л.Ю.). При обработке цифрового материала использован статистический пакет «Статистика 5».

Результаты исследований

Анализ клинического материала

Согласно поставленным задачам анализировали переносимость разногруппных ТКМ, а также сроки восстановления показателей крови, динамику клеток эритроидного ряда по данным миелограмм и частоту развития РТПХ в посттрансплантационном периоде.

При анализе непосредственной переносимости трансфузий костного мозга, от доноров, отличающихся по системе антигенов АВО и резус, фиксировали внимание на повышении температуры, появлении озноба, головной боли во время или после инфузии костномозговых клеток, а также на симптомах повышенного распада эритроцитов. При этом учитывали изменение окраски мочи, появление в моче

уробилина, гемосидерина, снижение уровня гемоглобина, повышение уровня билирубина и ферментов в сыворотке крови в течение первых 7 дней после трансфузии.

Оценку указанных показателей проводили отдельно в трех группах больных - с большой, малой несовместимостью по групповым антигенам и в группе с отсутствием расхождений по АВО-антигенам.

Посттрансфузионные реакции в виде повышения температуры до 40° с ознобом (1), головной боли (1), головной боли и рвоты (1) и гиперемии кожи верхних отделов туловища наблюдались у единичных больных, причем 2 реакции отмечены в совместимой группе. В этой группе также оказалось больше пациентов с изменением окраски мочи (от красноватого до темного) и повышением уровня билирубина максимально до 72 ммоль/л. Гемосидерин в моче непосредственно после трансфузии обнаружен лишь у 1 пациента из группы с БН, а повышение уровня печеночных ферментов - у 3, 1 и 2 пациентов из групп с БН, МН, Совм., соответственно.

Было обращено внимание на достаточно высокое число пациентов в каждой из групп, у которых отмечалось снижение уровня Нв: у 7 из 12 пациентов с БН, у 5 из 7 с МН и 6 из 12 в совместимой группе. Однако оно сочеталось с повышением уровня билирубина лишь у 2 больных - по одному из группы с МН и совместимой группы. В группе с БН ни в одном случае не наблюдали сочетанного снижения уровня Нв и билирубинемии. Поэтому указанные симптомы были расценены как связанные с токсичностью режима кондиционирования и только у 2 пациентов снижение уровня Нв, сопровождающееся билирубинемией, могло быть проявлением гемолиза.

Таким образом, непосредственная переносимость трансфузий была удовлетворительной у большинства пациентов и при большой и малой несовместимости по АВО антигенам не отличалась от наблюдаемой у больных совместимой группы. Все реакции были быстро купированы назначением десенсибилизирующих препаратов и кортикостероидных гормонов.

В задачи исследования входила также сравнительная оценка сроков восстановления уровня лейкоцитов и тромбоцитов в группах больных с БН, МН и с отсутствием различий по эритроцитарным антигенам.

Сроки восстановления числа лейкоцитов при БН и МН не имели различий по сравнению с контрольной группой. Также не выявлено различия в сроках восстановления показателей тромбоцитов при БН и в контрольной группе. У больных

с МН восстановление числа тромбоцитов происходило даже достоверно быстрее, чем у больных контрольной группы, что можно объяснить малым количеством больных, входящих в 1 группу (табл. 3).

Таблица 3

Сроки восстановления показателей лейкоцитов и тромбоцитов (дни), количество трансфузий тромбоцитов (дозы)

Группы больных	Количество лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)		Количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)			Трансфузии тромбоцитов Дозы
	> 0,5	> 1,0	> 20,0	> 50,0	> 100,0	
БН (n=12)	15.9±1,7	20.6±1,5	17.4±2,2	41,1±9,3	69,4±3,0	44
МН (n=7)	14.1±2,0	16.3±2,0	12,5±0,6	16.1±2,4	39,5±16,0	37
Совм. (n=12)	14.4±1,1	19.9±1,4	16.2±3,0	36.7± 13,0	67,2±17,6	48

Таким образом, сравнительный анализ сроков восстановления количества лейкоцитов и тромбоцитов у пациентов с БН и в совместимой группе показал, что статистически достоверной разницы в сроках восстановления этих показателей нет.

Потребность в трансфузиях тромбоцитов у больных с большой несовместимостью также не превышала таковую в совместимой группе.

Представляло большой интерес сравнить частоту развития РТПХ после трансплантации от доноров, отличающихся по АВО-антигенам и в совместимой группе. Показано, что самая большая частота развития острой и хронической РТПХ наблюдалась у больных после АВО - совместимой трансплантации (рис. 1). Отмечено, что у пациентов с большой несовместимостью вообще не было острой РТПХ IV степени тяжести и меньше случаев хронической РТПХ, чем в совместимой группе.

Полученные данные позволяют заключить, что АВО-несовместимость не оказывает заметного влияния на частоту развития острой и хронической РТПХ.

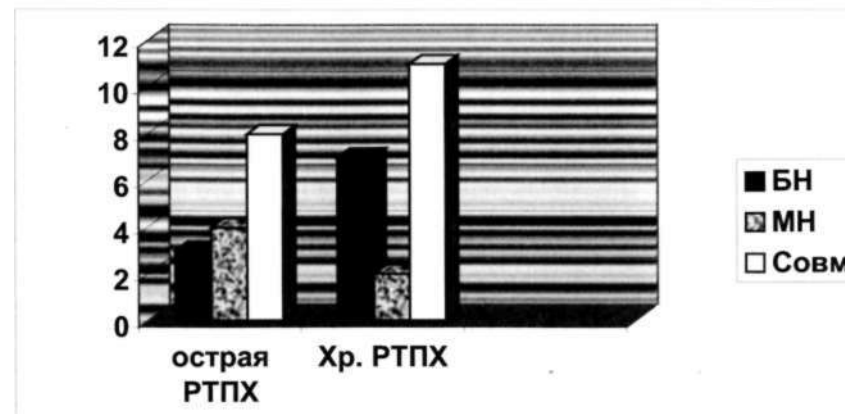


Рис.1 Частота развития острой и хронической РТПХ (число случаев)

Таким образом, мы не выявили существенного влияния АВО-несовместимости на непосредственную переносимость трансфузий костного мозга, сроки восстановления показателей лейкоцитов и тромбоцитов, потребность в трансфузиях тромбоцитов, частоту развития острой и хронической РТПХ.

Однако, мы акцентировали внимание на том, что при БН было все же больше больных со снижением уровня Нв. Поэтому представлялось важным более детально проанализировать динамику уровня Нв в каждой из групп. С этой целью мы подсчитали число больных с уровнем Нв менее 80г/л до ТКМ, проследили изменение показателей Нв в течение первых 7 дней после ТКМ в сравнении с исходным уровнем, определили минимальный уровень Нв и день его достижения.

В -1 день самые низкие показатели уровня Нв были в совместимой группе (92+6), причем статистически достоверно ниже, чем в БН (119+9) и МН группах 122+9 ($P < 0,01$ и $P < 0,02$ соответственно). В 0 день средний уровень Нв уже был снижен в каждой группе больных по сравнению с нормой и с исходным уровнем (статистически недостоверно), что можно объяснить токсичностью режима кондиционирования. Тот факт, что в совместимой группе уровень Нв был и в 0 день ниже, чем у пациентов других групп, можно объяснить наличием среди больных большего числа пациентов с уровнем Нв ниже 80 г/л, в частности, 4 больных с МДС. Минимальные показатели Нв колебались в среднем от 56+4 до 71+7 г/л, отличия между показателями в Совм. и в БН группах, а также в БН и в МН группах, были

статистически недостоверными, а день их достижения был одинаковым в каждой из групп (20 ± 3 , 21 ± 4 , 21 ± 7).

В итоге - статистически достоверных различий в глубине анемии, сроках достижения минимальных показателей уровня Нв у больных каждой из групп в среднем не выявлено. Однако, обращено внимание на то, что при БН длительность анемии до 80 г/л была больше, чем в совместимой группе ($53,4 \pm 16,7$ против $31,5 \pm 17,0$), хотя и статистически недостоверно, и было больше больных, у которых уровень Нв достиг 100 г/л позже +100 дня (на +105, 108, 125, 138 и 139 дни).

Для ответа на вопрос, нуждались ли больные с МН и БН в большем количестве трансфузий эритроцитной массы было проанализировано их количество в каждой из групп. Фиксировалось внимание также на сроках начала и окончания трансфузий и числе пациентов, которым вообще не понадобилось переливаний эритроцитов. Показанием к трансфузии являлось снижение уровня Нв ниже 80 г/л или наличие кровотечений.

При БН и МН больным потребовалось больше трансфузий, чем в совместимой группе (72, 26 и 36 соответственно, $P < 0,001$). Количество трансфузий при БН и в среднем было вдвое большим, чем в контрольной группе ($P < 0,001$) (табл. 5).

Таблица 5

Длительность анемии и количество трансфузий эритроцитной массы

Показатели	Группы больных		
	БН (n=12)	МН (n=7)	Совм. (n=12)
Кол-во трансфузий общее	72*	26*	36*
Кол-во трансфузий $M \pm m$	$9,0 \pm 3^*$	$8,7 \pm 1$	$4,5 \pm 2^*$
День последней трансфузии	$63,0 \pm 16$	$33,3 \pm 4$	$39,3 \pm 17$

*- Различие статистически достоверно

Также отмечено, что максимальное число трансфузий, предпринятых одному пациенту, было самым большим при БН (28), тогда как в совместимой группе оно не

превышало 13. В группах с МН и Совм. было по 1 пациенту, которому произведено 10 или более переливаний эритроцитной массы, а при БН таких пациентов было 3. Трансфузии у больных с БН проводились в среднем до +63 дня, что почти на 30 дней дольше, чем в других группах, а продолжительность трансфузионного периода при БН оказалась почти в 2 раза большей, чем при МН и в совместимой группе. Статистически последние данные не подтверждены из-за большого разброса показателей. Важно подчеркнуть, что, несмотря на исходно более низкие показатели уровня Нв в совместимой группе, у этих пациентов число трансфузий эритроцитов в среднем было наименьшим, они заканчивались раньше и продолжались в течение меньшего периода времени, чем при БН.

Таким образом, было установлено, что при БН общее число трансфузий эритроцитов и продолжительность их периода были наибольшими, а день последней трансфузии - самым отдаленным.

Однако, оказалось, что эти результаты обусловлены наличием среди больных с БН трех пациентов 0(I) группы крови, которым потребовалась более продолжительная трансфузионная терапия вследствие значительного снижения уровня Нв на фоне смены группы крови на донорскую А(II). У всех этих пациентов уровень Нв был значительно снижен уже после кондиционирования, а повышение его уровня до 100 г/л наблюдалось лишь к 125-139 дням; число трансфузий эритроцитной массы составило в этих случаях 16 - 28. Длительная анемия в пределах 70-80 г/л наблюдалась также еще у 1 пациента 0(I) группы крови, донор которого был В(III) группы, однако, в данном случае трансфузии эритроцитной массы были немногочисленными.

О том, какое влияние оказали эти пациенты на результаты определения потребности в трансфузиях эритроцитной массы у больных с большой несовместимостью, свидетельствуют следующие данные. При исключении из анализа указанных трех пациентов оказалось, что общее число трансфузий в этой группе не превысило 9, трансфузии начинали достоверно позже (на +13,0+1,7 день, $P < 0,001$), а длительность периода трансфузий была значительно меньше ($16,8+14,1$ дней, $P = 0,02$).

Таким образом, уже на этом этапе исследований было обращено внимание на 4 пациентов с 0(I) группой крови, доноры которых имели А(II) групповую принадлежность (у 3) и у 1 пациента - В(III). Следует при этом особо отметить, что

среди пациентов с БН было всего 3 с 0(1) группой и донорами А(И) группы, тогда как из 4 пациентов с 0(1) группой крови и донорами В(Ш) группы длительная анемия наблюдалась только у одного.

На основании приведенных данных можно сделать вывод о том, что потребность в трансфузионной терапии у больных, имеющих различие с донором в пределах большой несовместимости может быть значительно большей, чем в других группах.

В связи с выявлением пациентов с длительной анемизацией представляло интерес проанализировать динамику восстановления элементов эритроидного ряда.

Анализ основан на изучении 174 миелограмм больных. Большинство из них было исследовано в первые 6 мес. после ТКМ (116 пунктатов), в более поздние сроки изучен 31 пунктат костного мозга. При этом особый интерес представляли пациенты с длительной анемизацией. Из этих 4 пациентов у 3 в разные сроки исследования отмечено резкое сужение эритроидного ряда, у 2 из них - до полной аплазии, которое можно было связать с трансплантацией АВО- несовместимого костного мозга.

У 6 больных с малой несовместимостью по АВО антигенам и в совместимой группе отмечено однократное уменьшение количества эритрокариоцитов, которое можно объяснить недостаточным функционированием трансплантата, наличием тяжелых осложнений или развитием рецидива лейкоза.

Таким образом, только в группе пациентов с большой несовместимостью наблюдалось резкое снижение содержания эритрокариоцитов вплоть до аплазии красного ряда, сочетающееся с длительной анемией, что можно связать с трансфузией иногруппного костного мозга. Эти изменения коснулись только 3 пациентов с 0(1) группой крови, доноры которых в 2 случаях имели А(Н) группу крови и у 1 пациента - В(Ш).

Результаты, полученные в этом разделе исследований, позволили прийти к выводу о том, что непосредственная переносимость трансфузий иногруппного костного мозга в большинстве случаев является удовлетворительной и не отличается от наблюдаемой после АВО-совместимой ТКМ. Также не выявлено отличий в сроках восстановления показателей лейкоцитов и тромбоцитов, потребности в трансфузиях тромбоцитной массы и частоте развития острой и хронической РТПХ. В то же время установлено, что у ряда больных с БН, более всего у пациентов с 0(1) группой крови и донорами А(П) групповой принадлежности, наблюдается резкое снижение

содержания эритрокариоцитов вплоть до аплазии красного ряда, что сопровождается длительной анемией и увеличением потребности в трансфузиях эритроцитов.

Следующий раздел наших исследований был посвящен изучению динамики эритроцитарного химеризма и естественных изогемагглютининов также в трех группах больных - с большой, малой несовместимостью по антигенам системы АВО, а также в совместимой группе. Вначале определяли количество донорских эритроцитов на +30, +60, +90 дни после миелотрансплантации.

Оказалось, что при большой несовместимости донора и реципиента во все сроки исследования среднее содержание донорских эритроцитов было ниже аналогичных показателей как в группе с малой несовместимостью, так и контрольной группе (табл.6). При этом показатели в группе с большой несовместимостью статистически достоверно отличались от таковых в группе с малой несовместимостью ($P=0.01$), а также с показателями в совместимой группе ($P=0.002$). На +60 день отличие показателей в группе с большой несовместимостью было достоверным по сравнению с совместимой группой, а на +90 день достоверные отличия получены при сравнении показателей у больных с большой и малой несовместимостью ($P<0.01$), а также большой и совместимой группах ($P=0.001$).

Таблица 6

Количество донорских эритроцитов в крови реципиента (% , $M \pm m$)

Группы больных	+30 день	+60 день	+90 день
БН (n = 12)	19,3 ± 4,3*	42,8 ± 3,6*	59,1 ± 6,3*
МН (n= 10)	33,8±4,7*	57,7 ± 7,4	83,1 ± 6,1*
Совм. (n=12)	36,8 ± 3,6*	68,8 ± 4,2*	94,8 ± 4,3*

• - статистически достоверные отличия

Таким образом, показано, что после ТКМ от доноров, имеющих большую несовместимость с реципиентами, количество донорских эритроцитов нарастало статистически достоверно медленнее, чем в контрольной группе во все сроки исследования.

Что же касается трансплантаций от доноров с малой несовместимостью, то достоверных отличий от показателей в совместимой группе не найдено.

Также представлялось интересным проанализировать сроки, в которые содержание донорских эритроцитов достигало 30%, 50%, 70% и 100% (табл. 7).

Таблица 7

**Сроки достижения содержания донорских эритроцитов в крови
больных от 30% до 100% (дни, М ± м)**

Группы больных	Содержание донорских эритроцитов (%)			
	30	50	70	100
БН (n = 12)	55,1±11,52*	80,1±11,96*	101,4±9,63*	155,9±16,01
МН (n= 10)	32,1±4,1	45,4±3,9	66±4,62	124,4±12,22
Совм (n=12)	29,5±1,86*	44,6±3,42*	65,8±10,4*	135,6±23,52

* - статистически достоверные отличия.

Сроки достижения 30, 50, 70%-го содержания донорских эритроцитов были более длительными в группе с большой несовместимостью, чем в контрольной группе, разница статистически достоверна ($p < 0.02$, $p < 0,002$ и $p < 0.01$, соответственно). Достижение полного химеризма наблюдалось после ТКМ с большой несовместимостью также позже, чем в контрольной группе, однако различие статистически не подтверждено. Отмечено, что сроки 30-50-70%-го содержания донорских эритроцитов в группе с большой несовместимостью были также достоверно более длительными, чем у пациентов с малой несовместимостью.

Представляло интерес определить, какое влияние оказали на результаты исследований эритроцитарного химеризма у пациентов с БН данные, полученные у 4 пациентов 0(I) группы, у которых отмечены длительная анемия и редукция элементов эритроидного ряда. С этой целью мы сравнили динамику эритроцитарного химеризма у указанных 4 пациентов и остальных 8 пациентов этой группы, включившей всего 12 человек. Прежде всего, обратил на себя внимание тот факт, что у 2 из 4 пациентов на +30, +60 и +90 дни донорские эритроциты в крови отсутствовали. Максимальные сроки достижения 30%, 50%, 70% и 100% химеризма составляли в этой группе больных составили 155, 170, 200 и 320 дней, соответственно. Таких длительных сроков достижения 30% - 100% содержания донорских эритроцитов не отмечено у оставшихся 8 пациентов ни в одном случае. На рисунках 2 и 3 представлены результаты, полученные у 4х выделенных нами пациентов, и у 8 остальных больных из группы с БН. Из этих данных можно увидеть, что 4 пациента 0(I) группы крови, у 3х из которых доноры были А(И), и у одного - В(Ш), оказали значительное влияние

на результаты исследования. Так, при сравнительном анализе динамики донорского химеризма у всех больных с БН ($n=12$) и после исключения из группы 4 пациентов ($n=8$) выяснилось, что количество донорских эритроцитов на +60 день, после исключения из группы 4 пациентов стало достоверно выше ($42,8 \pm 3,6$ у всех и $56,0 \pm 3,6$ у 8 больных, $P < 0.02$), а сроки достижения 70% ($101,4 \pm 9,6$ у всех, и $74,2 \pm 5,5$ у 8 больных, $P < 0.01$) и 100% содержания донорских эритроцитов ($155,9 \pm 16,0$ у всех, и $100,8 \pm 11,1$ у 8 больных) достоверно уменьшились.

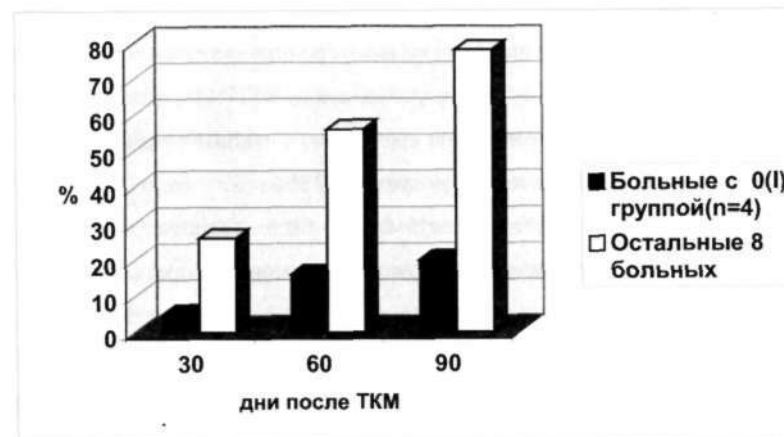


Рис 2. Среднее количество эритроцитов доноров на +30, +60, +90 дни.

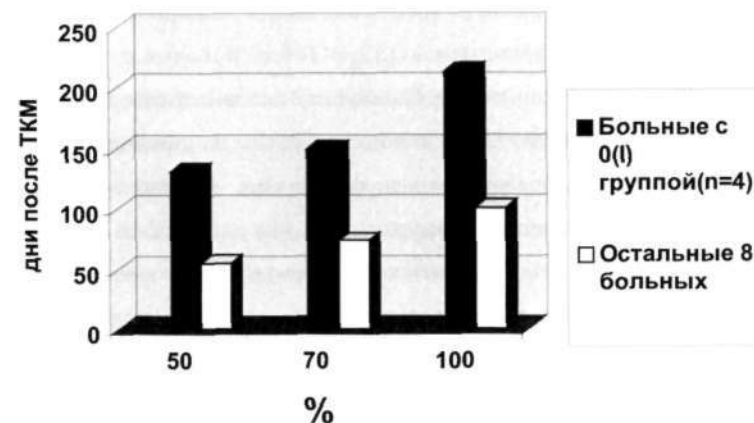


Рис 3. Средние сроки достижения 50%, 70%, 100%-го содержания донорских эритроцитов

При сравнении средних показателей количества донорских эритроцитов на +30 - +60 дни, а также сроков достижения 50% - 100% химеризма у 4 пациентов и 8 оставшихся больных достоверность различий подтверждена статистически.

На основании приведенных данных можно заключить, что после трансплантаций костного мозга от доноров, имеющих большую несовместимость с пациентами по АВО-антигенам, приживление трансплантата по данным эритроцитарной метки происходит медленнее, преимущественно, за счет пациентов с 0(1) группы крови, для которых доноры были А(II) и В(III) группы.

В то же время наши материалы не позволили судить о влиянии замедленного темпа приживления трансплантата на частоту рецидивов, так как наименьшее количество посттрансплантационных рецидивов лейкоза (25%) наблюдалось в группе больных с большой несовместимостью по сравнению с таковым у пациентов с малой несовместимостью (50%) и в совместимой группе (33%).

Среди пациентов с большой несовместимостью было обращено особое внимание на больных с так называемой билинейной несовместимостью, при которой у донора есть естественные изогемагглютинины к антигенам больного и одновременно у больного есть естественные изогемагглютинины к антигенам донора. Таких пациентов было 4, из них трое имели В(III) группу крови, а их доноры А(II), и у одного была А(II) группа крови, а у его донор - В(III). Каких-либо отличий в динамике химеризма у этих 4 пациентов по сравнению с 8 остальными пациентами этой группы не выявлено. Также не найдено статистически достоверных отличий при сравнении данных исследования всех 12 с БН и 8 больных, оставшихся после исключения из группы 4 пациентов с билинейной несовместимостью.

Помимо оценки влияния АВО - несовместимости на динамику эритроцитарного химеризма в задачи исследования входил анализ влияния отличий донора и реципиента по антигенам системы резус.

Выяснилось, что отличия по антигенам системы резус имелись практически у всех пациентов. В случаях трансплантации костного мозга от резус-положительных доноров резус-отрицательным пациентам проводили отделение эритроцитов из костномозговой взвеси.

Совершенно очевидно, что провести анализ влияния различий по резус-антигенам, как таковым, на переносимость трансфузий костного мозга, восстановление клеток периферической крови после ТКМ и другие показатели в

группах больных с большой и малой несовместимостью по АВО- антигенам не представлялось возможным. Интерес в этом плане вызывали реципиенты совместимой группы, не имеющие групповых различий с донорами. Однако, ранее уже было показано, что у этих пациентов в целом каких-либо клинических особенностей по сравнению с пациентами двух первых групп не выявлено.

Поэтому внимание было сосредоточено на случаях резус-несовместимости, т.е. наличия у пациентов иммунных антител до ТКМ или их появления в период приживления трансплантата, когда можно ожидать взаимодействия донорских антигенов с резус-антигенами хозяина. До ТКМ иммунные антитела к донорскому антигену Е в разведении 1:2, были выявлены лишь у 1 пациентки из группы с малой несовместимостью по АВО-антигенам. Группа крови больной - А(II)rh- (dee), а донора - 0(I)Rh+(DccEe). Трансфузия донорского костного мозга прошла без осложнений, однако у больной отмечалось отсроченное восстановление показателей лейкоцитов и тромбоцитов, а уровень Нв не превышал 70 г/л до +22 дня. Можно предположить, что в данном случае отсроченное приживление трансплантата было связано с предсуществующей сенсибилизацией к антигенам системы резус и наличием полных иммунных анти Е антител, которые определялись до +90 дня.

Еще у 1 больной с +33 дня наблюдали появление анти-О-антител в максимальном титре 1:16, развитие острого гемолиза с билирубинемией до 40 ммоль/л, снижением уровня Нв до 40г/л, появлением положительной прямой пробы Кумбса после ТКМ от сестры, имевшей 3 беременности от D - положительного мужа. Группа крови больного - А(II)Rh+ (DCcEE), а донора А(II)rh- (dCcEe). Гемолиз был купирован кортикостероидными гормонами, однако в течение длительного времени (до +1101 дня) у больного определялись неполные анти Rh-антитела.

У других пациентов не было каких-либо особенностей в клинико-гематологических показателях или динамике донорских эритроцитов, которые можно было бы связать с резус-конфликтом.

В итоге проведенных исследований влияния резус-несовместимости на течение посттрансплантационного периода можно заключить, что с наибольшей вероятностью развитие иммунного конфликта и гемолитических осложнений после ТКМ можно ожидать при наличии у доноров или у самих пациентов сенсибилизации к резус-антигенам донора.

В процессе исследования химеризма после АВО-несовместимой ТКМ было выявлено, что, как при большой, так и малой несовместимости, имеют место определенные различия в динамике антител. Поэтому мы уделили этому вопросу особое внимание.

Выяснилось, что в динамике естественных изогемагглютининов можно выделить 3 варианта. При первом наблюдалась не только смена группы крови на донорскую, но и появление у больных антител донорской специфичности. При втором варианте длительное время, уже при достижении полного химеризма, антитела донорской специфичности отсутствовали. Выявлен и еще один вариант, при котором у пациентов длительное время (максимальная длительность выявления - 1101 день после ТКМ) сохранялась продукция собственных изогемагглютининов.

Данные исследования антител у реципиентов аллогенного костного мозга, проанализированы нами в зависимости от сроков достижения 20% - 100% эритроцитарного химеризма. Смена группы крови с появлением антител донорской специфичности (I вариант) имела место у 4 пациентов - у 3 после ТКМ от доноров с большой несовместимостью и у 1 больного - с малой. Необходимо отметить, что интерпретация результатов определения антител является затруднительной в случаях наличия у пациентов 0(1) группы крови, а у доноров А(П) или В(Ш), так как нельзя определить, кому принадлежат изогемагглютинины а или (з - самому больному или его донору. Можно лишь ориентироваться на исчезновение собственных изогемагглютининов - (з или а в случаях ТКМ от доноров А(Н) или В(Ш) групп крови соответственно. Тот факт, что в этой группе, которую можно считать наиболее благоприятной, оказались 3 больных, у которых развились после ТКМ рецидивы лейкоза, можно объяснить недостаточным количеством пациентов.

К II варианту, при котором у пациентов длительное время, уже при достижении полного химеризма, антитела донорской специфичности отсутствовали, отнесено 10 пациентов, из которых у 4 доноры имели большую несовместимость по АВО-антигенам и в 6 - малую. Интересно отметить, что рецидивы лейкоза после ТКМ развились только у 3 из 10 пациентов, т.е. длительное отсутствие антител донорской специфичности у большинства больных не ассоциировалось с развитием посттрансплантационных рецидивов.

Наибольший интерес представили 4 больных с большой несовместимостью по АВО-антигенам (III вариант), при котором у пациентов наблюдалась длительная

выработка собственных изогемагглютининов. Эту группу составили те пациенты 0(1) группы крови, доноры которых в 3 случаях были А(П) группы и у 1 больного В(Ш) группы. Ранее на них фиксировалось внимание в связи с длительной анемией, редукцией элементов эритроидного ряда, у 2 больных - до полной аплазии, отсроченным приживлением трансплантата. Оказалось, что именно у этих пациентов длительно сохранялась выработка собственного изогемагглютинина а (в 3 случаях) и у 1 больного - изогемагглютинина р. Можно полагать, что при большой АВО - несовместимости сохраняющаяся способность В-лимфоцитов реципиента вырабатывать изогемагглютинины, направленные против антигенов эритроцитов донора, и лежит в основе иммунного конфликта, ведущего к более позднему приживлению элементов эритроидного ряда. Нами было сделано заключение о том, что больные с 0(1) группой крови и сохраняющейся длительной выработкой собственных изогемагглютининов, особенно, изогемагглютинина а, представляют группу высокого риска иммунных осложнений.

Наш опыт применения плазмообменов позволил сделать вывод о том, что в случаях длительной выработки собственных изогемагглютининов после ТКМ от доноров, имеющих большую несовместимость с больными по групповым антигенам, эффективны плазмообмены, после которых нормализуются показатели эритроидного ряда в миелограмме, возрастает уровень Нв, и содержание донорских эритроцитов в крови. Плазмообмены были применены 3 из 4 пациентов 0(1) группы, доноры которых имели А(Н) групповую принадлежность. Проведено по 4 сеанса плазмообмена в период между +104- +132 и +112- +140 днями с замещением плазмой АВ(IV) группы в объеме 7.200-8.400 мл. После проведенных плазмообменов у всех больных отмечалось снижение титра изогемагглютинина а, рост уровня Нв, повышение содержания элементов эритроидного ряда в миелограммах и донорских эритроцитов в крови. Динамика титра изогемагглютинина а, количество донорских эритроцитов и уровень Нв у больного В.В.Н представлены на рисунках 4, 5, 6. У всех пациентов достигнуто полное приживление трансплантата по данным исследования эритроцитарного химеризма.

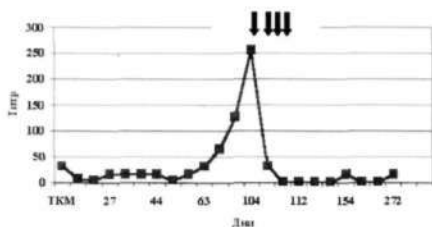


Рис. 4. Динамика изогемагглютининов α до и после плазмообменов (\approx 104-112 дни) у больного В.В.Н.

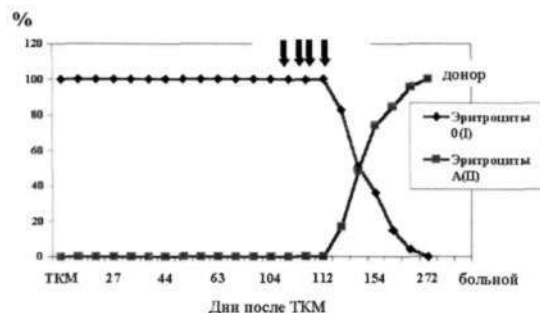


Рис. 5. Нарастание количества эритроцитов донора А(II) до и после плазмообменов у больного В.В.Н.

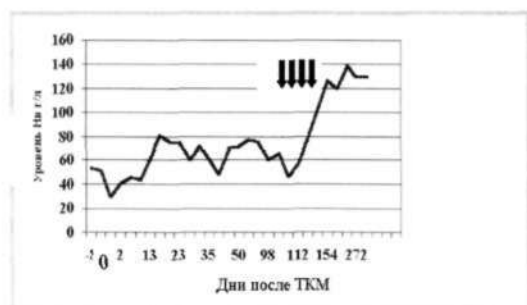


Рис. 6. Динамика уровня Нb после плазмообменов

Таким образом, в настоящей работе показано, что непосредственная переносимость ТКМ от доноров, различающихся по АВО-антигенам, темп восстановления показателей лейкоцитов и тромбоцитов, частота развития РТПХ не отличаются от таковых с отсутствием различий по АВО-антигенам. Предотвращению гемолитических осложнений у большинства пациентов способствуют удаление эритроцитов из костномозговой взвеси, и проведение сеансов плазмообмена для снижения титра естественных изогемагглютининов до ТКМ. Однако, у ряда пациентов с большой несовместимостью с донорами по АВО-антигенам может наблюдаться отсроченное восстановление эритропоэза, сопровождающееся длительной анемией, снижением содержания клеток эритроидного ряда в костном мозге вплоть до полной аплазии красного ростка кроветворения. Такие изменения выявлены у 4 пациентов 0(1) группы крови, доноры которых в трех случаях были А(II) группы, и у одного больного - В(III). У всех этих пациентов отмечена длительная выработка собственных изогемагглютининов, в трех случаях а-изогемагглютининов (после ТКМ от доноров А(II) группы) и в одном случае - β -изогемагглютинина (после ТКМ от доноров В(III) группы). Также удалось показать, что отличия донора и реципиента по антигенам системы резус, как правило, не приводят к иммунному конфликту, за исключением резус-несовместимости предполагающей наличие иммунных антител, направленных против резус-антигенов донора.

Следовательно, к группе риска иммунологических осложнений можно отнести пациентов 0(1) группы, прежде всего тех, доноры которых имеют А(II) группу крови, и больных с наличием иммунных анти-резус антител. При длительной выработке собственных изогемагглютининов эффективны сеансы плазмообмена, способствующие приживлению клеток донорского эритропоэза.

Мы полагаем, что полученные результаты работы могут способствовать углублению представлений об особенностях выполнения ТКМ от доноров с различиями по АВО или резус антигенам, тактике ведения пациентов в пострасплантационном периоде. Выделение больных с высоким риском иммунологических осложнений важно и с практических позиций, т.к. позволяют прогнозировать развитие гемолитических осложнений, планировать заранее применение плазмообменов, объем заместительной терапии эритроцитной массой, назначение иммуносупрессивных препаратов.

Выводы:

1. После миелотрансплантации от АВО-несовместимых доноров непосредственная переносимость трансфузии костного мозга, темп восстановления показателей лейкоцитов и тромбоцитов, частота развития реакции «трансплантат против хозяина» не отличаются от таковых у реципиентов АВО-совместимого костного мозга
2. После трансплантации костного мозга от доноров с большой несовместимостью по АВО-антигенам приживление эритроидного ростка достоверно медленнее, чем при АВО - совместимой трансплантации, что подтверждено результатами исследования химеризма по эритроцитарной метке; 30% таких миелотрансплантаций сопровождаются длительной анемией, снижением содержания клеток эритроидного ряда в костном мозге вплоть до полной аплазии красного ростка кроветворения.
3. Установлено, что к группе риска развития указанных осложнений относятся реципиенты 0(1) группы крови у которых после трансплантации костного мозга от доноров А(П) или В(Ш) группы длительно (максимальный срок наблюдения 1101 день) сохраняется выработка собственных изогемагглютининов: а или р соответственно.
4. Доказана клиническая эффективность плазмообменов после трансплантации костного мозга с большой несовместимостью по эритроцитарным антигенам в случаях длительно выявляющихся у реципиентов продукции собственных изогемагглютининов: достигается нормализация уровня гемоглобина, увеличение содержания клеток эритроидного ряда в миелограмме и донорских эритроцитов в крови.
5. После трансплантации костного мозга от доноров, различающихся с больными по резус-фактору, возможны гемолитические осложнения в случаях наличия до миелотрансплантации или появления иммунных антител, направленных против резус-антигенов донора.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Порешина Л.П., Петюшин А.Н., Матвеевко А.А., Штырева Л.М., Демидова И.А. Противогрупповые антитела у реципиента после трансплантации костного мозга // Вестник трансплантологии и искусственных органов.- 2002.- № 3.- С. 17.

2. Порешина Л.П., Зотиков Е.А., Васильева М.Н., Матвеевко А.А., Любимова Л.С., Демидова И.А., Савченко В.Г. Особенности формирования эритроцитарного химеризма после аллогенной трансплантации костного мозга // Новое в гематологии и клинической трансфузиологии: Матер, науч.- практ. конф.- М.: ГНЦ РАМН, 2003.
3. Матвеевко А.А., Любимова Л.С., Порешина Л.П., Демидова И.А., Штырева Е.М., Савченко В.Г. Течение аллогенной трансплантации костного мозга при несовместимости донора и реципиента по антигенам системы АВО // Проблемы гематологии и трансфузиологии.- 2003.- № 3, с. 35-37.
4. Матвеевко А.А., Любимова Л.С., Порешина Л.П., Демидова И.А., Менделеева Л.П., Штырева Е.М., Калинин Н.Н. Влияние плазмообмена на приживление элементов эритроидного ряда при аллогенной трансплантации костного мозга от донора с большой несовместимостью по антигенам системы АВО. // Abstracts of Russian-Norwegian Conference in Hematology S.Peterburg, 2003, с 20-21.
5. Anuchina M., Lubimova L., Mendeleeva L., Matveenko A., Savchenko V. The use of Prednisolone in the prophylaxis of acute graft versus host disease. // Abstracts of Russian-Norwegian Conference in Hematology - S.Peterburg, 2003, с 93.
6. Любимова Л.С., Савченко В.Г., Менделеева Л.П., Кузьмина Л.А., Анухина М.В., Грибанова Е.О., Демидова И.А., Мисюрин А.В., Виноградова О.А., Домрачева Е.В., Порешина Л.П., Кутьина Р.М., Шпакова А.П., Матвеевко А.А., Калинин Н.Н., Гемдзян Э.Г. Трансплантация аллогенного костного мозга при хроническом миелолейкозе. Терапевтический архив, 2004, №7, с. 18-24.
7. Порешина Л.П., Васильева М.Н., Голубенко Р.А., Бурцев А.А., Любимова Л.С., Савченко В.Г. Зависимость развития РТПХ от типа эритроцитарного химеризма. // Новое в гематологии и клинической трансфузиологии: Матер, науч.- практ. конф.- М.: ГНЦ РАМН, 2005, с. 50.