



**МІНІСТЭРСТВА
АХОВЫ ЗДАРОУЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ**

**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

ЗАГАД

ПРИКАЗ

05.01.2010 № 6

г. Минск

г. Минск

Изменения:

Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.03.2011 №293;

Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.12.2012 №1540.

Об утверждении некоторых
клинических протоколов
трансплантации органов и
тканей человека

На основании Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 года «О здравоохранении» в редакции Закона Республики Беларусь от 20 июня 2008 года, Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 23 августа 2000 г. № 1331, в редакции постановления Совета Министров Республики Беларусь от 1 августа 2005 г. № 843,

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить:

клинический протокол трансплантации почки согласно приложению 1 к настоящему приказу;

клинический протокол трансплантации сердца согласно приложению 2 к настоящему приказу;

клинический протокол трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с онкологическими и гематологическими заболеваниями согласно приложению 3 к настоящему приказу;

клинический протокол трансплантации роговицы, склеры,

амниотической мембраны согласно приложению 4 к настоящему приказу;
ИСКЛЮЧЕН – Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.03.2011 №293;
клинический протокол трансплантации печени согласно приложению 6 к настоящему приказу.

2. Начальникам управлений здравоохранения областных исполнительных комитетов, председателю комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета, руководителям государственных организаций, подведомственных Министерству здравоохранения Республики Беларусь, обеспечить проведение трансплантации органов и тканей человека в соответствии с клиническими протоколами, указанными в пункте 1 настоящего приказа.

3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на Первого заместителя Министра Часнойтыя Р.А.

Министр

В.И.Жарко

Приложение 3
к приказу
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
05.01.2010 № 6

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с онкологическими и гематологическими заболеваниями

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

При ряде онкогематологических заболеваний (при острых лейкозах, хроническом миелолейкозе, апластической анемии, миелодиспластическом синдроме) наилучший терапевтический эффект может быть получен только при выполнении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. При лимфогранулематозе, лимфомах, некоторых солидных опухолях методом выбора является аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с массивной химиотерапевтической подготовкой.

Основным юридическим документом, регламентирующим трансплантацию гемопоэтических клеток (костного мозга и стволовых клеток периферической крови), является Закон Республики Беларусь от 4 марта 1997 года «О трансплантации органов и тканей человека» (Ведамасці Нацыянальнага сходу Рэспублікі Беларусь, 1997 г., №9, ст.196) в новой редакции «Изменения и дополнения: Закон Республики Беларусь от 9 января 2007 г. №207-3» (Национальный реестр правовых актов Республики Беларусь, 2007 г., №15, 2/1304).

ГЛАВА 2 МЕТОД ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

В основе метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (далее-ТГСК) лежит использование трансфузии взвеси гемопоэтических клеток с целью предотвращения фатальной депрессии кроветворения, обусловленной назначением реципиенту максимально переносимых (миелоаблативных) доз цитостатических препаратов и (или) лучевой терапии.

1. В зависимости от источника получения трансплантируемых клеток ТГСК подразделяется на следующие виды:

1.1. аллогенные ТГСК (трансплантация костного мозга (далее-ТКМ) или трансплантация стволовых клеток периферической крови (далее-ТСКПК), при которых источником гемопоэтических стволовых клеток является костный мозг или периферические стволовые клетки крови, полученные путем машинного афереза после мобилизации рекомбинантными факторами роста здорового родственного или неродственного донора, полностью или частично совместимого с реципиентом по антигенам или генам HLA-системы;

1.2. аутологичные ТГСК (ТКМ или ТСКПК), при которых источником гемопоэтических стволовых клеток является костный мозг или периферические стволовые клетки крови самого пациента, находящегося в состоянии полной клинико-гематологической ремиссии (далее-ПКГР) или не имеющего признаков поражения метастатическим процессом;

1.3. сингенные ТГСК: ТКМ или ТСКПК, когда донором является гомозиготный близнец, генетически абсолютно идентичный с реципиентом.

ГЛАВА 3 ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

По данным Международного регистра по трансплантации костного мозга (далее-IBMTR) ежегодно выполняется около 17000 алло-ТГСК и 30000 ауто-ТГСК. В последние годы в структуре трансплантаций существенно увеличивается удельный вес ТСКПК, а также трансплантаций от неродственных доноров.

2. Показания к аллогенной ТГСК у взрослых.

При наличии совместимого по HLA-системе донора показаниями к алло-ТГСК у взрослых являются:

острый миелобластный лейкоз (далее-ОМЛ);
острый лимфобластный лейкоз (далее-ОЛЛ);
миелодиспластический синдром (далее-МДС);
хронический миелолейкоз (далее-ХМЛ);
злокачественная лимфома (далее-ЗЛ);
множественная миелома (далее-ММ);
хронический лимфолейкоз (далее-ХЛЛ);
первичный миелофиброз (далее-ПМФ);
апластическая анемия (далее-АА);
лимфома Ходжкина (далее-ЛХ)
талассемия;

2.1. Абсолютными показаниями к алло-ТГСК считаются: АА, ХМЛ, ОМЛ, МДС и ОЛЛ (высокий риск). Целесообразность проведения ТГСК при других нозологиях определяется стадией заболевания, гистологическим (морфологическим) вариантом и присутствием отрицательных прогностических факторов риска. Аллогенная трансплантация при острых лейкозах может быть выполнена как в первой полной клинико-гематологической ремиссии (далее-ПГРК), так во второй и последующих ПКГР, а также в начинающемся рецидиве.

2.2. Показания к аутологичной ТГСК у взрослых:

злокачественная лимфома;

лимфома Ходжкина;

множественная миелома;

острый миелобластный лейкоз;

острый лимфобластный лейкоз;

рак молочной железы;

аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз и другие).

Применение ауто-ТГСК при АА, ХМЛ и ХЛЛ также возможно, но при этом необходимо использовать методы «очистки» трансплантата (интенсивная терапия, моноклональные антитела, длительное культивирование) в связи со сложностью достижения состояния ПКГР у пациентов данной категории.

Не существует экстренных показаний к выполнению того или иного вида ТГСК. Всегда необходима подготовка, в том числе психологическая, пациента и его родственников. При этом выбор метода лечения часто бывает сложным за счет того, что методы ТГСК, приводящие к полному излечению пациента, более опасны, особенно на ранних этапах, по сравнению с полихимиотерапией (далее-ПХТ) - менее интенсивной и безопасной терапией, но неэффективной в плане долгосрочного прогноза.

ГЛАВА 4

ЭТАПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

3. Подбор донора.

Одним из основных факторов, обуславливающих успешность выполнения алло-ТГСК, является подбор донора, совместимого с реципиентом по HLA-системе. Антигены HLA-системы I класса кодируются 17 генами, которые подразделяются на локусы А, В и С. В состав антигенов HLA-системы II класса входит D-регион, специфичность которого определяют 15 генов, в свою очередь разделенные на субрегионы DR, DQ, DP, DN и DO. Наиболее важным из них при алло-ТГСК является субрегион DR.

Типирование антигенов HLA-системы I и II классов может осуществляться при помощи специальных иммунных сывороток в лимфоцитотоксическом тесте, молекулярно-биологическими способами и с помощью моноклональных антител. Идентичность донора с реципиентом по антигенам или генам I и II классов HLA-системы свидетельствует о наличии полностью совместимого донора. Несовпадение по 1, 2 или 3 антигенам HLA-системы указывает на частичную совместимость.

Донором гемопоэтических стволовых клеток может быть совместимый с реципиентом по HLA-системе здоровый человек без ограничений по возрасту. Различия по эритроцитарным антигенам (группе крови) и половой хромосоме при выборе донора значения не имеют.

4. Алгоритм подбора пар донор-реципиент:

4.1. типирование реципиента и всех его сибсов по антигенам или генам I класса системы HLA;

4.2. выбор предполагаемых доноров, совместимых с реципиентом по антигенам локусов A и B системы HLA;

4.3. типирование реципиента и совместимых с ним сибсов по антигенам или генам гистосовместимости II класса – локусы DR, DQ и DP;

4.4. проведение кросс-матч реакции между мононуклеарами (далее-МНК) и сывороткой крови реципиента и предполагаемых доноров;

4.5. определение фенотипа эритроцитов донора и реципиента по различным антигенным системам;

4.6. для идентификации неродственного совместимого донора необходимо проведение молекулярного типирования по локусам A, B, C, DR и DQ методом амплификации ДНК данных локусов с помощью специфических праймеров (SSOP).

5. Забор трансплантата, осуществляется при соблюдении следующих условий:

5.1. предупреждение донора о возможном ухудшении его здоровья в связи с будущим оперативным вмешательством;

5.2. наличие согласия донора на операцию, выраженного в письменной форме и заверенного нотариально, (для лиц, не достигших 18-летнего возраста – письменно заверенного согласия родителей или органа опеки);

5.3. всестороннее обследование донора и наличие заключения врачей-специалистов о возможности забора КМ.

6. Получение и обработка трансплантата костного мозга.

6.1. Взятие КМ выполняется под общей или перидуральной анестезией в условиях операционной. Положение пациента - лежа на

животе. КМ аспирируется иглами большого диаметра путем множественных пункций гребня крыла подвздошной кости с обеих сторон в шприцы, содержащие антикоагулянт (гепарин и электролитная среда в соотношении 100 ЕД/мл). Через 6-8 проколов кожи осуществляется от 100 до 200 проколов кости в радиальных направлениях. Клеточность трансплантата КМ должна составлять не менее $1 \cdot 10^8$ ядросодержащих клеток (далее-ЯСК) на 1 кг массы тела реципиента при аутоТГСК и не менее $2 \cdot 10^8$ ЯСК - при аллогенных трансплантациях. Объем аспирируемой костномозговой взвеси определяется в зависимости от количества ЯСК, массы тела пациента и необходимости дополнительных манипуляций с полученным трансплантатом (удаления плазмы и/или эритроцитов), но не более 10-15 мл на 1 кг массы тела донора. Подсчет количества ЯСК в коллекционном мешке проводится в процессе забора трансплантата. Аспират КМ очищается от мелких костных обломков, сгустков крови и, частично, от жира путем последовательного прохождения 3-х ступенчатой системы фильтров с диаметром пор 500, 200 и 200 микрон. В случаях несовместимой по системе АВО аллоТКМ и при аутоТКМ после фильтрации проводится процессинг или концентрирование костномозговой взвеси. Применяется ручной или автоматизированный метод выделения фракции МНК:

6.1.1. ручной метод: плазма удаляется при помощи плазмоэкстрактора после центрифугирования клеточной взвеси в течение 10 минут при 2000 оборотах в минуту. Процедура уменьшает объем плазмы крови на 70-75%. Седиментация эритроцитов проводится с помощью гидроксиэтилкрахмала;

6.1.2. автоматизированный метод: сепарация КМ производится на клеточном сепараторе, криоконсервирование КМ - на программном замораживателе.

7. Получение и обработка трансплантата периферических стволовых клеток крови (далее-ПСКК).

Для мобилизации ПСКК у пациентов используются цитостатические препараты в сочетании с ростовыми факторами, может выполняться с помощью цитостатиков. Выбор мобилизационного протокола ПХТ зависит от нозологической формы заболевания. В протоколах используются циклофосфамид (в соответствии с рекомендациями производителя, разрешающими применение препарата в высоких дозах - $4-7 \text{ г/м}^2$), бортезомиб, цисплатин, цитарабин, даунорубицин, этопозид, мелфалан, и другие. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (далее-Г-КСФ) (филграстим) или гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (далее-ГМ-КСФ) назначается после завершения курса ПХТ, вводится подкожно ежедневно; последнее введение КСФ - непосредственно перед последним лейкоферезом.

Выполнение лейкофереза начинается в ранней фазе восстановления клеток периферической крови после миелосупрессии.

Основным средством для мобилизации ПСКК у здоровых доноров являются рекомбинантные ростовые факторы Г-КСФ и ГМ-КСФ (филграстим, ленограстим), в дозе 10 мкг/кг/сут в течение 5-6 дней. Аферез ПСКК проводят обычно на 4-й, 5-й и 6-й дни. В это время наблюдается значительное повышение количества лейкоцитов периферической крови (в 4-10 раз), сопровождающееся увеличением уровня клеток-предшественников различных линий гемопоэза (CD34+ клетки). Критерием адекватности дозы ПСКК для аутологичной трансплантации является количество МНК, превышающее 4 - 8-10⁸/кг или CD34+ клеток - более 5-10⁶/кг.

Коллекция ПСКК выполняется на сепараторе клеток крови. В качестве антикоагулянта используется цитратный раствор в декстрозе, формула - А (АСD-А). Могут использоваться следующие методики лейкофереза:

7.1. Стандартный лейкоферез, соотношение антикоагулянт: кровь равно 1:12.

7.2. Лейкоферез большого объема, характеризующийся удлинением времени процедуры и увеличением объема процессированной крови до 3 и более общих объемов циркулирующей крови пациента при сохранении других параметров лейкофереза, предлагаемых программой, соотношение антикоагулянт: кровь - 1:12.

7.3. Высокоскоростной лейкоферез большого объема. Сепаратор настраивается на максимальную скорость забора, которую ограничивает лишь пропускная способность венозного катетера. При этом, чтобы исключить цитратную интоксикацию, скорость инфузии АСD-А снижается до 1 мл на 1 литр общего объема крови пациента в минуту, соотношение антикоагулянт: кровь - менее 1:17 (минимальное значение 1:40). Скорость коллекции лейкоконцентрата устанавливается в пределах 2-10% от скорости забора крови. Для предотвращения тромбообразования в коллекционном мешке, в него дополнительно добавляется АСD-А соотношения 1:12. Полученный первичный лейкоконцентрат центрифугируется 12 мин. (3000 об/мин), концентрируется удалением плазмы до 50 - 500x10⁹/л ЯСК. Удаленный избыток плазмы инфузируется пациенту в процессе лейкофереза или сразу после процедуры.

Для обеспечения адекватного венозного доступа при проведении лейкофереза проводится катетеризация периферических, а при их отсутствии, центральных (подключичной, яремной или бедренной) вен.

8. Замораживание и хранение ПСКК. Забранный трансплантат подвергается сепарации путем седиментации с использованием декстранов и криоконсервированию в жидком азоте с использованием 10% раствора диметилсульфоксида (далее-ДМСО) на программном

замораживателе. Для оценки качества ПСКК проводятся: 1) определение количества CD34⁺ клеток методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител; 2) тест на колониеобразование CFU-GEMM; 3) посев на стерильность.

ГЛАВА 5 ПОДГОТОВКА И ОБСЛЕДОВАНИЕ ДОНОРА

9. Предварительное обследование:

9.1. осмотр, измерение длины и массы тела;

9.2. общий анализ крови (с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы);

9.3. общий анализ мочи;

9.4. биохимическое исследование крови: билирубин, аспартат-аминотрансфераза (далее-АсАТ), аланин-аминотрансфераза (далее-АлАТ), мочевины, креатинин, глюкоза, общий белок, лактатдегидрогеназа (далее-ЛДГ), калий, натрий, хлор.

9.5. определение групп крови по системам АВО и резус;

9.6. титры гем-агглютининов при несовпадении по группе крови с реципиентом;

9.7. Обязательные исследования на наличие: антител к вирусам иммунодефицита человека (HIV); гепатита С (анти-HCV); цитомегаловируса (CMV); вируса Эпштейна-Барр (EBV); вируса простого герпеса (HSV); антигена вируса гепатита В (HBsAg);

9.8. Исследования по особым показаниям: количественное или качественное определение ДНК/РНК вирусов гепатита А, В, С, D, G; ДНК цитомегаловируса; вируса Эпштейн-Барр; антител к вирусам гепатита В (анти-HBsAg) и другим вирусам или бактериям.

9.9. туберкулезный анамнез, реакция Манту;

9.10. комплекс серологических реакций на сифилис (микрореакция преципитации с сывороткой крови или тест быстрых плазменных реагинов+реакция пассивной гемагглютинации+реакция иммунофлюоресценции с абсорбцией);

9.11. миелограмма - по индивидуальным показаниям, например, лейкопения у однояйцевых близнецов;

9.12. цитогенетика - по показаниям;

9.13. психологическая подготовка донора, беседа с родителями о возможных осложнениях от операции забора КМ, получение письменного согласия донора или родителей (опекунов) - у несовершеннолетних;

9.14. у доноров старше 18 лет - аутологичный забор крови для последующей аутоотрансфузии в дозе 5 мл/кг.

10. Накануне забора КМ проводится преднаркозное обследование:
 - 10.1. справка об инфекционных контактах;
 - 10.2. осмотр врача-анестезиолога;
 - 10.3. общий анализ крови;
 - 10.4. рентгенограмма органов грудной полости;
 - 10.5. электрокардиограмма (далее-ЭКГ);
 - 10.6. коагулограмма;
 - 10.7. общий анализ мочи;
 - 10.8. поступление донора в стационар за 24 часа.
11. В день забора трансплантата:
 - 11.1. осмотр, измерение длины и массы тела;
 - 11.2. общий анализ крови (с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы);
 - 11.3. общий анализ мочи;
 - 11.4. биохимическое исследование крови: билирубин, АсАТ, АлАТ, мочевины, креатинин, глюкоза, общий белок, ЛДГ, С-реактивный белок, калий, натрий, хлор.
 - 11.5. определение групп крови по системам АВО и резус;
 - 11.6. определение антител к ВИЧ,
 - 11.7. определение антигенов и антител вирусных гепатитов.
12. После забора КМ донор находится под наблюдением врача-анестезиолога-реаниматолога. На следующий день после забора КМ - общий анализ крови, выписка под амбулаторное наблюдение. Донору КМ назначаются на 1 месяц препараты железа в дозе, соответствующей 5 мг элементарного железа на кг массы тела.
13. Донор ПСК обследуется по тому же плану в случае необходимости проведения общей анестезии при постановке бедренного венозного катетера (день 0), и как обычный донор компонентов крови - при проведении цитофереза путем периферического венозного доступа.

ГЛАВА 6

ПОДГОТОВКА И ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА ПЕРЕД ТГСК

После подбора донора пациенту и установления сроков трансплантации осуществляется поэтапное обследование и подготовка реципиента к ТГСК.

14. Обследование (не позднее, чем за 3 недели до ТГСК):
 - 14.1. осмотр, измерение длины и массы тела;
 - 14.2. общий анализ крови;
 - 14.3. определение групп крови по системам АВО и резус;
 - 14.4. титр изоагглютининов при различиях с донором в системе АВО;
 - 14.5. исследование аспирата костного мозга

- 14.6. исследование спинномозговой жидкости (ОЛЛ, ОМЛ);
 - 14.7. биохимическое исследование крови: билирубин, АсАТ, АлАТ, мочевины, креатинин, глюкоза, общий белок, ЛДГ, С-реактивный белок, калий, натрий, хлор;
 - 14.8. иммуноглобулины крови;
 - 14.9. обязательные исследования на наличие: антител к вирусам иммунодефицита человека (HIV); гепатита С (анти-HCV); цитомегаловируса (CMV); вируса Эпштейна-Барр (EBV); вируса простого герпеса (HSV); антигена вируса гепатита В (HBsAg);
 - 14.10. исследования по особым показаниям: количественное или качественное определение ДНК/РНК вирусов гепатита А, В, С, D, G; ДНК цитомегаловируса; вируса Эпштейн-Барр; антител к вирусам гепатита В (анти-HBsAg) и другим вирусам или бактериям.
 - 14.11. комплекс серологических реакций на сифилис (микрореакция преципитации с сывороткой крови или тест быстрых плазменных реагинов);
 - 14.12. анализ мочи (включая клиренс креатинина);
 - 14.13. рентгенограмма органов грудной полости; рентгенограмма придаточных пазух носа, панорамный рентгенологический снимок ротовой полости – по показаниям;
 - 14.14. спирометрия – по показаниям;
 - 14.15. ЭКГ;
 - 14.16. эхокардиография (далее-ЭхоКГ) с определением фракции выброса левого желудочка;
 - 14.17. компьютерная томография (далее-КТ) черепа, органов грудной полости и брюшной полости (по показаниям);
 - 14.18. ультразвуковое исследование (далее-УЗИ) органов брюшной полости и почек;
 - 14.19. неврологический статус;
 - 14.20. осмотр врача-офтальмолога;
 - 14.21. осмотр врача-стоматолога с обязательной санацией ротовой полости;
 - 14.22. консультации врача-невролога, врача-кардиолога, врача-офтальмолога, врача-акушера-гинеколога – по показаниям.
15. Пациенты госпитализируются за 15-20 дней до ТГСК. Начиная с момента проведения режима кондиционирования целесообразно соблюдение следующих условий:
- изоляция пациента в ламинарном боксе;
 - проведение постоянного клинического и лабораторного мониторинга;

имплантация многолинейного (2-х или 3-х канального) центрального венозного катетера типа «Хикман», устанавливаемого заблаговременно (день – 10).

введение лекарственных средств с использованием инфузионных насосов;

применение тромбоконтрата, полученного на сепараторе клеток крови и облученного на гамма-установке перед трансфузией с целью уменьшения иммунизации донорскими лейкоцитами.

16. Особенности многолинейного центрального венозного катетера являются:

подкожная тоннелизация, которая значительно увеличивает расстояние от сосуда до места выхода катетера из-под кожи, уменьшая тем самым риск инфекции;

дакроновая манжетка, которая активирует фибробласты и, срастаясь с тканями, фиксирует катетер, предотвращая экстракатетериальную миграцию микроорганизмов;

использование специального рентгенконтрастного гибкого атромбогенного силиконированного материала;

установка кончика катетера в правое предсердие или на границе верхней полой вены и правого предсердия;

баллотирование кончика катетера с каждым сердечным циклом, что уменьшает контакт с эндотелием и вероятность развития тромботических осложнений;

наличие более одного просвета, что позволяет одновременно вводить химически несовместимые лекарственные средства.

Вышеуказанные преимущества катетера позволяют использовать его длительное время – от нескольких недель до нескольких месяцев, в том числе – амбулаторно.

ГЛАВА 7 РЕЖИМ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Режимом кондиционирования называется протокол высокодозной ПХТ, предусматривающий назначение миелоаблативных доз цитостатических препаратов или лучевой терапии с целью достижения высокого уровня иммуносупрессии (при алло-ТГСК) и полной эрадикации кроветворения (нормального и злокачественного клонов) реципиента перед введением ему гемопоэтических стволовых клеток костного мозга или периферической крови. От адекватности иммуносупрессии реципиента зависят приживление трансплантата и вероятность его отторжения после ТГСК. Выбор комбинации различных цитостатиков и лучевой терапии перед

ТГСК зависит от вида ТГСК (алло или ауто), нозологической формы и стадии заболевания.

17. Наиболее распространенными режимами кондиционирования при проведении алло-ТГСК являются:

17.1. бусульфан 16 мг/кг + циклофосфамид 120 мг/кг;

17.2. бусульфан 16 мг/кг + циклофосфамид 120 мг/кг + этопозид 30-45 мг/кг;

17.3. тотальное облучение тела (далее-ТОТ) в дозе 10-12 Гр + циклофосфамид 120 мг/кг;

17.4. бусульфан — 16 мг/кг + циклофосфамид 120 мг/кг + цитарабин 8 г/м²;

17.5. циклофосфамид 120 мг/кг + антитимоцитарный иммуноглобулин (далее-АТГ) 30 мг/кг;

17.6. бусульфан — 16 мг/кг + циклофосфамид 120 мг/кг + АТГ 30 мг/кг;

17.7. бусульфан 16 мг/кг + циклофосфамид 120 мг/кг + тиотепа 300 мг/кг + АТГ 30 мг/кг;

17.8. бусульфан 16 мг/кг + мелфалан 140 мг/кг + тиотепа 600 мг/кг;

17.9. циклофосфамид 300 мг/кг + мелфалан 140 мг/кг;

17.10. цитарабин 8000 мг/кг + митоксантрон 30 мг/кг + этопозид 500 мг/м² + мелфалан 140 мг/кг;

Включение ТОТ в режим кондиционирования особенно актуально у больных ОЛЛ, ЗЛ, ММ, а также при выполнении неродственной ТГСК и использовании частично совместимого или гаплоидентичного донора.

Для достижения максимального иммуносупрессивного воздействия возможно дополнительное включение в режим кондиционирования АТГ при АА. Кроме этого, введение АТГ в режим кондиционирования или его назначение в течение раннего посттрансплантационного периода служит мерой профилактики отторжения трансплантата и развития острой реакции «трансплантат против хозяина» (далее-РТПХ).

Для выполнения аутотрансплантаций используется как большинство перечисленных схем высокодозной лучевой и химиотерапии, так и принципиально новые комбинации цитостатиков. Так, при ОЛЛ и ОМЛ трансплантации может предшествовать назначение следующих режимов кондиционирования:

бусульфан 16 мг/кг + циклофосфамид 120 мг/кг;

бусульфан 16 мг/кг + циклофосфамид 120 мг/кг + этопозид 30-45 мг/кг;

ТОТ в дозе 10-12 Гр + циклофосфамид 120 мг/кг;

При ЗЛ и ЛХ, лимфогранулематозе (далее-ЛГМ) чаще применяются такие режимы, как:

циклофосфамид $4,5-7,2 \text{ г/м}^2$ + кармустин $450-600 \text{ мг/м}^2$ + этопозид $1,2-2 \text{ г/м}^2$;

кармустин 300 мг/м^2 + этопозид 400 мг/м^2 + цитарабин 800 мг/м^2 + мелфалан 140 мг/м^2 ;

кармустин 300 мг/м^2 + этопозид 400 мг/м^2 + цитарабин 800 мг/м^2 + циклофосфамид 140 мг/м^2 ;

кармустин 300 мг/м^2 + этопозид 400 мг/м^2 + цитарабин 800 мг/м^2 + циклофосфамид 140 мг/м^2 + ритуксимаб 375 мг/кг .

При ММ наряду с ТОГ в комбинации с циклофосфамидом (мелфаланом) установлена эффективность мегадоз мелфалана ($180-240 \text{ мг/м}^2$).

18. При раке молочной железы:

митоксантрон 45 мг/м^2 + циклофосфамид 60 мг/кг + мелфалан 140 мг/м^2 ;

циклофосфамид 1875 мг/м^2 + платамин 55 мг/м^2 + кармустин 450 мг/м^2

19. Дополнительно проводятся:

облучение селезенки $3 \times 300 \text{ рад}$ за 14 дней до ТГСК при ХМЛ в случаях не отвечающей на химиотерапию спленомегалии;

интратекальное введение метотрексата в дозе 12 мг в дни +28, +42, +56, +70, +84, +98 для профилактики ЦНС рецидива при ОЛЛ.

Перспективным направлением является применение различных видов адаптивной иммунотерапии (интерлейкин-2, интерферон, введение донорских лимфоцитов) в сочетании с высокодозной ПХТ. При этом в качестве предтрансплантационной подготовки могут быть использованы немиелоаблативные режимы кондиционирования, вызывающие у реципиента состояние иммунологической толерантности, что позволяет рассчитывать на приживание гемопоэтических клеток донора и развитие реакции «трансплантат против лейкоза»:

флюдарабина фосфат 125 мг/м^2 + мелфалан 180 мг/м^2 ;

флюдарабина фосфат 120 мг/м^2 + цитарабин 8 г/м^2 + идарубицин 12 мг/м^2 .

ГЛАВА 8 ПРОЦЕДУРА ТРАНСПЛАНТАЦИИ

20. Методика аллогенной трансплантации.

Трансфузия КМ и ПСКК осуществляется в день 0 в периферическую вену со скоростью 500 мл/час . За 30 минут до начала переливания костномозговой взвеси проводится премедикация.

21. Методика аутологичной трансплантации.

В день трансплантации (день 0) пакеты с замороженным трансплантатом, находящиеся в емкости с жидким азотом, доставляются в палату. Размораживание пакетов производится в асептических условиях в водяной бане при температуре 43°C непосредственно перед реинфузией взвеси гемопоэтических стволовых клеток пациенту. Реинфузия осуществляется шприцами емкостью 50 мл в центральный венозный катетер струйно медленно. В связи с низкой температурой инфузируемых клеток и угрозой развития осложнений необходимо проведение мониторинга показателей деятельности сердечно-сосудистой системы. В большинстве случаев, несмотря на предварительное введение атропина, при введении охлажденной клеточной взвеси наблюдается брадикардия. В отдельных случаях наблюдаются одышка, кашель, тошнота, рвота, кожная реакция по типу эритемы, артериальная гипертензия, гиперсаливация. Реинфузия размороженных клеток часто сопровождается незначительным гемолизом, требующим контроля уровня гемоглобина и эритроцитов крови, а также выполнения серии общих анализов мочи.

ГЛАВА 9 МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ

22. Терапия кондиционирования, обладая высокой цитостатической и иммуносупрессивной активностью, вызывает токсические эффекты, что требует обязательного динамического наблюдения за состоянием органов и систем организма. С целью минимизации токсических осложнений применяется алгоритм мониторингового наблюдения за состоянием пациента в течение проведения протокола кондиционирования и последующего нейтропенического периода, включающий:

22.1. температура тела, пульс, артериальное давление, частота дыхания, центральное венозное давление – 4-6 раза/сут;

22.2. масса тела пациента – 1-2 раза в сутки;

22.3. подсчет объемов пищи и выпитой жидкости за сутки - ежедневно;

22.4. суточный диурез - ежедневно;

22.5. стул – объем и кратность в течение суток - ежедневно;

22.6. анализ крови общий – ежедневно;

22.7. анализ мочи общий – ежедневно;

22.8. биохимическое исследование крови: билирубин, мочевины, креатинин; АсАТ, АлАТ, глюкоза, натрий, калий, магний, кальций – ежедневно;

22.9. исследование показателей гемостаза – 2 раза в неделю; с агрегацией - по показаниям;

22.10. уровень калия, натрия, мочевины, при необходимости – глюкозы, в суточной моче - ежедневно;

22.11. гемоглобин плазмы, ЛДГ, щелочная фосфатаза (далее-ЩФ), ГГТП, С-реактивный белок, мочевая кислота, метаболизм железа, амилаза, клиренс креатинина - 1 раз в неделю;

22.12. протеинограмма, иммуноглобулины крови – 1 раз в неделю;

22.13. ЭКГ; рентгенография органов грудной полости – 1 раз в неделю и по показаниям;

22.14. маркеры гепатитов В, С, дельта; ЦМВ, ЭБВ, вируса простого герпеса;

22.15. бактериологическое исследование - посевы из 7 эпитопов (зев; надключичная, подмышечная, паховая, перианальная области; область препуциального кольца или влагалища; ануса) – 1 раз в неделю;

22.16. уровень циклопорина А (далее-ЦСА) или такролимуса в крови (при аллоТГСК) – 2 раза в неделю.

22.17. дополнительные методы обследования – по показаниям.

ГЛАВА 10 НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ПАЦИЕНТАМИ ПОСЛЕ ТГСК

23. Кратность осмотров после аллоТГСК: до + 100 дней - 1 раз в неделю; до + 180 дней - 1 раз в 2 недели; до 1 года - 1 раз в месяц.

23.1. анализ крови общий с подсчетом лейкоцитарной формулы, тромбоцитов, ретикулоцитов, скорость оседания эритроцитов (далее-СОЭ);

23.2. биохимическое исследование крови: определение концентрации глюкозы, общего белка и белковых фракций, мочевины, креатинина, билирубина, калия, натрия, кальция, магния; определение активности АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ГГТП, гемоглобин плазмы, гаптоглобин;

23.3. уровень циклопорина или такролимуса крови;

23.4. исследование показателей гемостаза;

23.5. общий анализ мочи;

23.6. протеинограмма;

23.7. иммуноглобулины крови;

23.8. по показаниям – определение наличия вирусов простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр и другим методом ПЦР;

23.9. рентгенограмма органов грудной полости;

23.10. УЗИ органов брюшной полости - 1 раз в месяц;

23.11. диагностическая костно-мозговая пункция (день + 100 – далее по показаниям);

23.12. диагностическая люмбальная пункция (по показаниям);

23.13. исследование крови на эритроцитарный и/или лейкоцитарный химеризм;

23.14. вирусологическое обследование (серология): гепатиты В, С; герпес; ЦМВ; ЭБВ - 1 раз в месяц и по показаниям;

23.15. ЭКГ + УЗИ сердца - по показаниям;

23.16. Иммунологические исследования.

ГЛАВА 11 МОНИТОРИНГ ПРИЖИВЛЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

24. Одним из важных разделов проблемы ТКМ является лабораторный контроль функционирования трансплантата в организме реципиента. С целью контроля приживления трансплантата и выбора групповой принадлежности трансфузируемых компонентов крови (в случаях несовместимой по системе АВО ТГСК) проводится динамическое исследование эритроцитарных антигенов, титров изогемагглютининов и цитогенетический анализ лейкоцитов периферической крови реципиентов КМ по следующей схеме:

24.1. контроль «эритроцитарной химеры»: по предварительно выбранному антигенному маркеру (с целью выбора маркера для контроля посттрансплантационного химеризма) 1 раз в 1-2 недели, начиная со дня +14, в течение периода восстановления основных показателей гемопоэза. Затем 1 раз в месяц в течение полугода, 1 раз в 3 месяца до года и 1 раз в 6 месяцев в течение долгосрочного наблюдения. По показаниям – контроль «лейкоцитарной химеры» методом ПЦР;

24.2. контроль «цитогенетической химеры» (половой хроматин), при разнополых ТГСК – 1 раз в 1-2 недели, начиная со дня +14, в течение периода восстановления основных показателей гемопоэза, затем 1 раз в месяц в течение полугода, 1 раз в 3 месяца до года и 1 раз в 6 месяцев в течение долгосрочного наблюдения.

ГЛАВА 12 СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

25. Гемотрансфузионная терапия.

С целью снижения иммуногенности все компоненты крови, переливаемые реципиентам гемопоэтических стволовых клеток, целесообразно подвергать гамма-облучению в дозе 30 Гр, и трансфузировать с использованием антилейкоцитарных фильтров. Абсолютным показанием к трансфузии эритроцитарной массы является уровень гемоглобина ниже 60 г/л и число эритроцитов менее 2×10^{12} /л. В качестве трансфузионной среды используются преимущественно отмытые эритроциты. Трансфузии тромбоцитов показаны при их уровне в

периферической крови менее $5 \times 10^9/\text{л}$. Наличие клинических проявлений геморрагического синдрома и/или гипертермии и инфекций служит показанием для трансфузии тромбоконцентрата при уровне тромбоцитов в пределах $5-20 \times 10^9/\text{л}$. Используются тромбоциты, полученные от одного донора методом тромбоцитозфереза. Компоненты крови, полученной от доноров, состоящих в родстве с больным, при аллотГСК предпочтительно не использовать.

При различиях групп крови донора и реципиента по системе АВО выбор групповой принадлежности гемотрансфузионной среды - в соответствии с результатами определения эритроцитарных антигенов и изогемагглютининов донорского типа в периферической крови реципиента.

26. Профилактика РТПХ.

С целью профилактики острой РТПХ применяется комбинация иммуносупрессивных средств:

ЦСА - в начальной суточной дозе 5 мг/кг массы тела пациента внутривенно в течение 3 суток (со дня -1 до дня +1), со дня +2 доза препарата снижается до 3 мг/кг до момента восстановления основных показателей гемопоэза. Затем ЦСА назначается перорально в суточной дозе 12,5 мг/кг, разделенной на два приема. Снижение дозы ЦСА, при отсутствии признаков острой РТПХ, проводится градуировано, в среднем на 5% в неделю, начиная со дня + 30 и отменой ко дню + 360.

Метотрексат - внутривенно струйно в следующих дозах: день + 1-15 мг/м², дни +3, +6, +11 – 10 мг/м²

Метилпреднизолон - внутривенно струйно в суточной дозе 0,5 мг/кг в течение 30 дней, начиная со дня +1.

Такролимус – внутривенно постоянной инфузией в суточной дозе 0,05 мг/кг

Мофетила микофенолат (микофеноловая кислота) – перорально 1 г 2 раза/сут - при неродственной и гаплоидентичной ТГСК.

27. Профилактика отторжения трансплантата.

С целью профилактики отторжения трансплантата применяется нижеследующий комплекс мероприятий:

27.1. строгое ограничение показаний к трансфузиям компонентов крови;

27.2. гамма-облучение всех переливаемых компонентов крови;

27.3. трансфузии компонентов крови через антилейкоцитарные фильтры;

27.4. отказ от использования компонентов крови, полученных от родственных доноров;

27.5. длительная иммуносупрессивная профилактика (ЦСА до года после ТГСК);

27.6. длительная профилактика вирусных инфекций (ацикловир до года после ТГСК);

27.7. соблюдение охранительного режима.

28. Профилактика судорожного синдрома

28.1. Карбамазепин 5 мг/кг/сут с -14 до + 3 дня (профилактика генерализованных судорог, которые может вызвать прием высоких доз бусульфана).

29. Профилактика геморрагического цистита:

29.1. Месна внутривенно капельно в следующих дозах: дни -3, -2 - 120 мг/кг/сут, день -1 - 36 мг/кг/сут (суммарная доза 156 мг/кг); или

29.2. раствор натрия гидрокарбоната 8,4% 10-15 мл/час внутривенно капельно на 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы.

30. Гастропротекция.

30.1. Ранитидин, омепразол, фамотидин и другие внутрь в профилактических дозах с -7 дня до восстановления показателей гемопоеза.

31. Профилактика вено-окклюзионной болезни.

31.1. Гепарин - 1000 ЕД/10 кг/сут, внутривенно капельно с -1 дня до снижения уровня тромбоцитов ниже $50 \times 10^9/\text{л}$.

32. Профилактика цитолитической гиперурикемии.

32.1. Аллопуринол - 10 мг/кг/сут в 2 приема в таблетках с первого дня кондиционирования до дня -2 включительно (кроме апластической анемии).

33. Профилактика рвоты:

33.1. ондансетрон 8 мг до 3 раз/сут. Можно использовать другие противорвотные (гранисетрон, трописетрон) лекарственные средства.

34. Профилактика витаминной недостаточности:

34.1. витамин В комплекс внутривенно 2 мл - 1 раз/неделю;

34.2. кальция фолинат 50 мг внутривенно в течение 2-х недель, далее фолиевая кислота 10 мг внутрь длительностью до 1 года;

34.3. витамин К - 20 мг 2 раза в неделю внутривенно, в течение 3-5 недель.

35. Гидратация:

35.1. 0,9% раствор натрия хлорида, 5% раствор глюкозы, раствор Рингера - 3 литра/м²/сут внутривенно капельно. Скорость инфузии 200-300 мл/час.

36. Поддержание уровня пассивного иммунитета:

36.1. иммуноглобулины для внутривенного введения: 100 мг/кг со дня -10 каждую неделю до дня 100, далее при снижении уровня IgG ниже 5 г/л 1 раз в 4 недели.

37. Стимуляция гемопоеза:

37.1. пегфилграстим 6 мг подкожно 1 раз в 14 дней, до 3-х введений;

37.2. эритропоэтин 40 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю, в течение 6-8 недель.

38. Профилактика инфекционных осложнений.

38.1. Профилактика бактериальной инфекции:

ципрофлоксацин 250 мг каждые 12 часов или ломефлоксацин 400 мг 1 раз/сут перорально (позволяет снизить риск развития эндогенной кишечной инфекции).

полимиксин М 100000 Ед/кг/сут внутрь каждые 6 часов со дня -10 до дня -7, далее по результатам контроля бактериальных посевов кала;

амоксциллин/клавулановая кислота 375 мг 3 раза/сут внутрь с -10 дня, отмена при назначении ванкомицина, возобновление при отмене системной антибактериальной терапии. После аллогенных ТГСК назначается в течение года.

38.2. Профилактика протозойных инфекций:

Триметоприм-сульфаметоксазол 5 мг/кг/сут по триметоприму каждые 12 часов 3 раза в неделю со дня -10 до дня +120.

39. Профилактика вирусной инфекции:

ацикловир внутривенно со дня -10 в дозе 250 мг/м² 3 раза/сут до перевода на пероральный прием. Доза для перорального приема – 500 мг/м² 3 раза /сут до дня +120, далее – 250 мг/м² 3 раза/сут до дня +180;

ганцикловир (получают только ЦМВ-серопозитивные реципиенты) 10 мг/кг/сут за 2 введения внутривенно со дня -8 до дня -1. В посттрансплантационном периоде – после достижения приживления трансплантата (нейтрофилы + моноциты более 500 клеток в мкл в течение не менее трех дней) в дозе 10 мг/кг/сут внутривенно 2 раза в день в течение 2-х недель. Назначается при 2-х кратной ПЦР-позитивности или позитивности на ранние антитела.

40. Профилактика грибковой инфекции:

изоляция больных в боксах с фильтруемым через HEPA фильтры воздухом, удаляющие споры грибов;

флуконазол от 50 до 400 мг 1 раз в сутки перорально в течение 6 месяцев.

41. Профилактика катетер-ассоциированных инфекций:

максимальное соблюдение режима асептики и антисептики;

обработка кожи вокруг катетеров антисептиками (хлоргексидин, йодсодержащие и спиртосодержащие препараты) или антибиотиками (гели, мази);

использование катетеров, которые снижают риск развития катетер-ассоциированных инфекций;

после установки центрального катетера кратковременное внутривенное назначение лекарственных средств пенициллинового ряда

(бензилпенициллин, ампициллин) либо группы цефалоспоринов 1-2 поколения внутривенно через установленный катетер в течение 3-5 дней.

42. Профилактика рецидивов:

иматиниб 400 мг в сутки перорально в течение года (при ХМЛ, Ph-позитивном ОЛЛ);

ритуксимаб 375 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 недель - 4 курса с интервалом 3 месяца (при ЗЛ);

бортезомиб 1,3 г/м² внутривенно 2 раз в неделю в течение 2 недель - 8 курсов с интервалом 3 недели (при ММ).

ГЛАВА 13 ОСЛОЖНЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

43. Осложнения раннего посттрансплантационного периода (возникают в течение 100 дней после трансплантации).

43.1. Осложнения, связанные с токсичностью режима кондиционирования:

панцитопения (количество гранулоцитов в крови менее 0,5-10⁹/л, тромбоцитопения, анемия).

поражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, мукозит, эзофагит, гастродуоденит, диарея);

интерстициальный пневмонит — осложнение, наиболее часто встречающееся при использовании ТОТ в качестве режима кондиционирования;

поражение сердечно-сосудистой системы: гипертензия, гипотония, нарушения ритма сердца, эндокардит;

поражение почек и мочеполовой системы: острая почечная недостаточность, геморрагический цистит (наиболее часто возникает после введения мегадоз ЦФ), гемолитико-уремический синдром;

поражение кожи и алопеция;

нейротоксичность;

нарушение водно-электролитного баланса.

43.2. Инфекционные осложнения.

Развитие тяжелых иммунодефицитных состояний и гранулоцитопения после ТГСК приводят к появлению различных инфекций (бактериальные, вирусные, грибковые и другие), возникающих практически у всех пациентов на том или ином этапе в посттрансплантационном периоде (сепсис, пневмония, инфекции уrogenитальной системы, желудочно-кишечного тракта, глаз и другие).

43.2.1. Лечение инфекционных осложнений у пациентов в периоде нейтропении.

Течение инфекции у пациентов с нейтропенией отличается тяжестью и быстрым прогрессированием при скудности ее клинических проявлений. Повышение температуры тела зачастую является единственным проявлением текущего инфекционного процесса. Поэтому у больных в состоянии нейтропении даже при отсутствии других клинических проявлений инфекционного процесса показанием для начала терапии антибиотиками являются:

однократное повышение температуры тела $> 38,5^{\circ} \text{C}$ при содержании нейтрофилов крови менее 1×10^9 клеток в литре.

двукратное повышение температуры тела $> 38^{\circ} \text{C}$, измеренной с интервалом в 1 час при содержании нейтрофилов крови менее $0,5 \times 10^9$ или менее 1×10^9 клеток в литре с тенденцией к дальнейшему снижению их количества.

Выбор схемы может определяться источником инфекции. Однако в ряде случаев выявить очаг инфекции при физикальном и инструментальном обследовании не удастся. Во всех случаях необходимо проведение исследований крови на стерильность. В подавляющем большинстве случаев терапия начинается эмпирически, то есть до получения подтверждения инфекции бактериологическими методами. Основная роль принадлежит антибиотикам широкого спектра действия. Обязательным является использование лекарственных средств, направленных против грамотрицательных возбудителей, ввиду остроты и тяжести вызываемых ими инфекционных осложнений (таблицы 1, 2, 3).

Таблица 1

Лекарственные средства, необходимые для лечения
бактериальных инфекций

Лекарственное средство	Суточная доза	Кратность введения	Способ введения
Амоксициллин/Клавулановая кислота	100 мг/кг	3-4 раза в день	Внутривенно
Амикацин	15 мг/кг	3-4 раза в день	Внутривенно
Ко-тримоксазол	30-50 мг/кг	2 раза в день	Внутривенно
Оксациллин	100-300 мг/кг	3-4 раза в день	Внутривенно
Ципрофлоксацин	5-10 мг/кг	2 раза в день	Внутривенно
Левифлоксацин	500 мг	1-2 раза в день	Внутривенно
Цефотаксим	100-200 мг/кг	3-4 раза в день	Внутривенно
Амоксициллин	100-200 мг/кг	3-4 раза в день	Внутривенно
Полимиксин М	50-100 мг/кг	4 раза в день	Внутривенно
Эритромицин	10-30 мг/кг	3 раза в день	Внутривенно
Метронидазол	20-30 мг/кг	3 раза в день	Внутривенно

Цефтазидим	100 мг/кг	3 раза в день	Внутривенно
Гентамицин	5 мг/кг	2 раза в день	Внутривенно
Офлоксацин	10 мг/кг	2 раза в день	Внутривенно
Пиперациллин	200-300 мг/кг	4 раза в день	Внутривенно
Рифампицин	20-30 мг/кг	2 раза в день	Внутривенно
Цефтриаксон	80 мг/кг	1 раз в день	Внутривенно
Имипенем+циластатин	60-90 мг/кг	4 раза в день	Внутривенно
Меропинем	20-40 мг/кг	3 раза в день	Внутривенно
Ванкомицин	40 мг/кг	2 раз в день	Внутривенно
Линезолид	1200 мг	2 раза в день	Внутривенно
Цефалеперзон/Сульбактам	8000 мг	2 раза в день	Внутривенно

Таблица 2

Лекарственные средства, необходимые для лечения
грибковых инфекций

Лекарственное средство	Суточная доза	Кратность введения	Способ введения
Каспофунгин	50-70 мг	1 раз в день	Внутривенно
Флуконазол	8 мг/кг	1 раз в день	Внутривенно
Амфотерицин В (липидный комплекс)	25 мг/кг	1 раз в день	Внутривенно
Вориконазол	8-12 мг/кг	2 раза в день	Внутривенно

Таблица 3

Лекарственные средства, необходимые для лечения
вирусных инфекций

Лекарственное средство	Суточная доза	Кратность введения	Способ введения
Ганцикловир	10 мг/кг	2 раза в день	Внутривенно
Вальганцикловир	1800 мг	2 раза в день	Внутрь

43.3. Реакция «трансплантат против хозяина».

Наиболее тяжелым осложнением и одной из основных причин смерти пациентов после аллогенной трансплантации является острая РТПХ, частота которой достигает 30% при родственных ТГСК и 80% при использовании неродственного совместимого донора. В основе патогенеза этого осложнения лежит отсутствие полной совместимости

клеток донора и реципиента по HLA-системе и реакция зрелых донорских Т-лимфоцитов на клетки реципиента. В зависимости от интенсивности клинических проявлений различают I, II, III и IV степени острой РТПХ.

43.3.1. Клинические стадии и степени острой РТПХ представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4

Классификация стадий острой РТПХ

Стадия РТПХ	Признаки поражения		
	Кожа	Печень	Желудочно-кишечный тракт
	Макуло-папулезная сыпь	Билирубин ммоль/л	Диарея (мл/м ² в сутки)
1	<25%	34-51	300-580
2	25-50%	51-102	580-880
3	Генерализованная эритродерма	102-255	>880
4	Буллезный эпидермолиз, десквамация эпителия	>255	Сильная боль или илеус

Таблица 5

Клинические стадии острой РТПХ

Стадия РТПХ	Степень поражения		
	Кожа	Печень	Желудочно-кишечный тракт
I - легкая	1-2	0	0
II - умеренная	1-3	1	1
III - тяжелая	2-3	2-3	2-3
IV – угрожающая жизни	2-4	2-4	2-4

Острая РТПХ является лишь частью иммунного ответа на введение реципиенту донорских клеток, другая его составляющая - реакция «трансплантат против лейкоза», которая развивается одновременно с острой РТПХ. Поэтому развитие острой РТПХ I-II степени желательно,

поскольку либо не требует специального лечения, либо находится под медикаментозным контролем. В то же время появление острой РТПХ III и IV степени крайне опасно, так как терапия этого состояния часто бывает безуспешной - смертность достигает 80-100%.

43.3.2. Лечение острой РТПХ.

Стадия I-II

Циклоспорин 3 мг/кг/сут внутривенно.

Метилпреднизолон 2 мг/кг внутривенно с 50% редукцией дозы каждые 5 дней при хорошем ответе.

Стадия более II

Циклоспорин 3 мг/кг/сут внутривенно;

Метилпреднизолон 5 мг/кг внутривенно с 40% редукцией дозы каждые 5 дней при хорошем ответе;

АТГ внутривенно в суточной дозе 20мг/кг - при неполном ответе или при прогрессировании;

Мофетила микофенолат – перорально 1 г 2 раза/сут.

Такролимус – внутривенно постоянной инфузией в суточной дозе 0,05-0,1 мг/кг

43.4. Реакция отторжения (неприживления) трансплантата.

Эта реакция сопровождается развитием признаков аплазии костного мозга и периферической панцитопении и возникает у 1-3% больных после алло-ТГСК. Вероятность ее значительно (до 20%) возрастает у больных АА, особенно при признаках аллоиммунизации множественными гемотрансфузиями, полученными до трансплантации, а также у реципиентов костного мозга с предварительным «истощением» Т-лимфоцитов или от частично совместимого донора.

43.5. Веноокклюзионная болезнь печени.

Регистрируется у 10-60% больных после ТГСК. Синдром обусловлен повреждением эндотелиальных клеток печени, синусоидов и гепатоцитов высокими дозами цитостатических препаратов. Клинически проявляется гипербилирубинемией, быстрым увеличением размеров печени и массы тела, асцитом, болями в эпигастральной области и правой половине живота. При тяжелом течении болезни развиваются печеночная недостаточность (гепаторенальный синдром), тромбоцитопения, резистентная к переливанию тромбоцитной массы, печеночная энцефалопатия. Первые признаки веноокклюзионной болезни печени могут появиться на 10 -14-й день после ТГСК.

44. Осложнения позднего посттрансплантационного периода (возникают позднее 100 дней после ТГСК).

44.1. Хроническая «реакция трансплантат против хозяина».

Развитие хронической РТПХ наблюдается в 33% случаев после аллогенной трансплантации от совместимого по HLA-системе донора и

может возникнуть самостоятельно или быть продолжением острой РТПХ. Хроническая РТПХ проявляется склеротическими изменениями кожи, эритродермией, депигментацией или гиперпигментацией, алопецией, поражением желудочно-кишечного тракта, легких, печени, суставов, мышц, глаз, атрофией лимфоидных органов. Различают ограниченную и распространенную формы хронической РТПХ в зависимости от степени вовлечения в процесс кожи и печени.

Лечение хронической РТПХ (используется монотерапия или сочетание лекарственных средств в индивидуально подобранной дозе):

мофетила микофенолат;

даклизумаб;

такролимус;

метилпреднизолон;

циклоспорин;

азатиоприн.

44.2. Рецидивы основного заболевания.

Рецидивы злокачественного заболевания являются частой причиной смерти больных после ТГСК. При лечении рецидива гемобластозов после аллогенной трансплантации могут быть использованы инфузии донорских лимфоцитов или повторная ТГСК с применением немиелоаблативных режимов кондиционирования.

44.3. Нарушение функции репродуктивных органов и щитовидной железы.

В результате токсического воздействия высокодозной химиотерапии и (или) лучевой терапии, более чем у 90% женщин функция яичников не восстанавливается. Сперматогенез полностью отсутствует после проведения лучевой терапии, но в дальнейшем его восстановление возможно. Нарушение функции щитовидной железы различной степени возникает у 40% больных после ТГСК.

44.4. Поражение глаз.

Наиболее часто поражение глаз после трансплантации проявляется в виде кератоконъюнктивитов. Возникновение катаракты диагностируется у 20% больных, имевших в режиме кондиционирования фракционированное ТОТ.

44.5. Развитие вторичных злокачественных новообразований.

Повышение риска развития вторичных злокачественных новообразований после ТГСК связано с использованием в режимах кондиционирования лучевой терапии, алкилирующих цитостатических препаратов, а также с длительным применением иммунодепрессантов. Вероятность развития вторичной опухоли более высока у пациентов, подвергшихся ТГСК в возрасте моложе 30 лет и увеличивается с возрастом.