

# **Трансплантация костного мозга**

**Применение при лечении  
онкологических и других заболеваний**

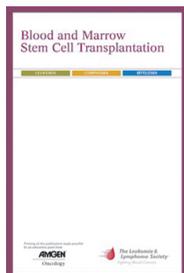
**Книга для пациентов, родителей и помощников**

**Москва, 2010**

УДК 616.419-089.819.843

ББК 55.694.15-3

Т 65



При составлении этой книги использован адаптированный перевод брошюры *Blood and Marrow Stem Cell Transplantation*, изданной ассоциацией The Leukemia and Lymphoma Society (Общество помощи больным лейкозами и лимфомами, США). Кроме того, в книгу добавлены материалы о современной ситуации с трансплантацией костного мозга в России.

Русский перевод и адаптация брошюры осуществлены М. С. Молчановой с согласия представителей The Leukemia and Lymphoma Society.

Глава «Уход за больным после трансплантации» написана под редакцией Е. В. Скоробогатовой, заведующей отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы (г. Москва).

Использованы также материалы из книги «Трансплантация стволовых клеток» (Симферополь, 2008), представляющей собой адаптированный перевод брошюры *Informationen zur Stammzelltransplantation an der Universitätsklinik Tübingen* (перевод на русский язык и адаптация Е. Харченко под редакцией Е. Новицкого, миссия «Преодоление», Украина).

Литературный редактор Т. В. Мелешенко

Художник М. А. Сонина.

© Настоящее издание осуществлено благотворительным фондом «Подари жизнь» (г. Москва).

Подари жизнь!

**Контактная информация:**

Телефон/факс: +7(499)245-5826, +7(499)246-2239

E-mail: [info@donors.ru](mailto:info@donors.ru), [info@podari-zhizn.ru](mailto:info@podari-zhizn.ru)

Сайт в интернете: <http://www.podari-zhizn.ru>

УДК 616.419-089.819.843

ББК 55.694.15-3

© Все права защищены. Любое использование, полное или частичное, материалов данной книги возможно только с разрешения правообладателей с обязательной ссылкой на них.

Книга предназначена для бесплатного распространения в России, Украине и Беларуси врачами и волонтерскими организациями среди пациентов онкологических клиник и отделений, членов их семей, а также для просветительских целей.

Запрещено любое использование, полное или частичное, данной книги и ее материалов в коммерческих целях.

ISBN 978-5-380-00052-9

© Оформление ЗАО «ЗЭО «ММТК-СТРОЙ», 2010

# Содержание

<b>Предисловие переводчика .....</b>	<b>5</b>
<b>Введение .....</b>	<b>6</b>
<b>Кровь, костный мозг, стволовые клетки .....</b>	<b>8</b>
<b>При каких болезнях используется ТКМ? .....</b>	<b>9</b>
Онкологические заболевания .....	9
Апластическая анемия .....	11
Тяжелые наследственные болезни крови .....	11
Врожденные иммунодефициты .....	12
Другие наследственные заболевания .....	13
<b>Типы трансплантаций .....</b>	<b>14</b>
Аутологичное введение стволовых клеток (ауто трансплантация)..	14
Сингенная трансплантация .....	16
Аллогенная трансплантация .....	16
Аллогенная трансплантация от неродственного донора (неродственная трансплантация) .....	20
<b>Принятие решения о проведении трансплантации и выбор ее типа .....</b>	<b>22</b>
<b>Источники материала для трансплантации .....</b>	<b>26</b>
Костный мозг .....	26
Периферическая кровь .....	29
Пуповинная кровь .....	31
<b>Процедура трансплантации .....</b>	<b>32</b>
Подготовка больного: кондиционирование .....	32
Введение стволовых клеток .....	34
Ранний посттрансплантационный период .....	36
<b>Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) .....</b>	<b>39</b>
Суть реакции .....	39
Острая РТПХ .....	40
Хроническая РТПХ .....	41
Удаление Т-лимфоцитов .....	43
Эффект «трансплантат против лейкоза» .....	43
<b>Немиелоаблативная трансплантация .....</b>	<b>45</b>
<b>Клинические испытания .....</b>	<b>46</b>

<b>Уход за больным в отделении трансплантации .....</b>	<b>47</b>
Общие вопросы .....	47
Дезинфекция бокса и предметов в нем .....	49
Личная гигиена .....	50
Вдыхаемый воздух .....	51
Родители и посетители в боксе отделения трансплантации .....	52
Питание .....	54
<b>Дальнейшее восстановление и возможные трудности .....</b>	<b>59</b>
<b>Финансовые проблемы и благотворительные фонды .....</b>	<b>62</b>
<b>Приложение 1. Словарь терминов .....</b>	<b>67</b>
<b>Приложение 2. Формы, заполняемые при информированном согласии на трансплантацию .....</b>	<b>80</b>

## Предисловие переводчика

Текст этой книги основан на переводе брошюры «Трансплантация стволовых клеток крови и костного мозга» (Blood and Marrow Stem Cell Transplantation), изданной в США Обществом помощи больным лейкозами и лимфомами (The Leukemia and Lymphoma Society) в 2006 г. Однако перевод был существенно переработан и адаптирован к российской действительности: исключены материалы, специфичные для США, и добавлена информация о современной ситуации с трансплантацией костного мозга в России. Кроме того, в книгу включены подробные рекомендации наших врачей по уходу за больными в отделении трансплантации и после выписки. Наконец, несколько изменен порядок изложения и добавлены данные из других источников.

Мы глубоко благодарны Обществу помощи больным лейкозами и лимфомами за разрешение использовать их материалы в некоммерческих целях и приводим контактные данные для всех интересующихся:

### **The Leukemia and Lymphoma Society**

Телефон информационного центра: **1-800-955-4572**

Сайт в интернете: <http://www.leukemia-lymphoma.org/>

Публикации:

[http://www.leukemia-lymphoma.org/all\\_page?item\\_id=4231](http://www.leukemia-lymphoma.org/all_page?item_id=4231)

Материалы на интернет-сайте регулярно обновляются, и заинтересованные читатели всегда могут ознакомиться там с самыми последними, дополненными и исправленными версиями публикаций.

Мы также благодарны всем, кто помог в подготовке этой публикации, включая М. Масчана, А. Егорову, С. Варфоломееву и многих других.

## Введение

Трансплантация (пересадка) костного мозга — сравнительно новый метод лечения: на практике она используется с семидесятых годов XX века. Однако этот метод развивается очень быстро и применяется все шире. Чаще всего трансплантация костного мозга используется для лечения онкологических больных. Однако существуют и другие заболевания, при которых она рекомендована или даже служит единственным способом излечения. К тому же сама процедура трансплантации постоянно совершенствуется, чтобы ее можно было использовать при лечении все новых и новых пациентов.

Идея трансплантации костного мозга — сокращенно ТКМ — возникла достаточно давно. Уже к началу XX века ученые поняли, что из каких-то немногочисленных клеток в костном мозге могут развиваться все клетки крови; такие клетки костного мозга стали называть *стволовыми*. Позже возникла мысль, что стволовые клетки из костного мозга здорового человека можно использовать для восстановления неработающего костного мозга другого человека. Иными словами, можно пересаживать с лечебной целью клетки из костного мозга одного человека (*донора*) другому человеку (*реципиенту*, то есть получателю).

В середине XX века эта идея заинтересовала американских военных, а затем и гражданских ученых, которые начали активную работу. Первая успешная ТКМ была проведена в 1968 г. В семидесятые годы эту процедуру проводили уже десяткам пациентов, а затем ТКМ стала применяться все шире. Эдвард Доннел Томас, который разработал технику трансплантации костного мозга для лечения лейкоза, в 1990 г. получил Нобелевскую премию.

Сейчас во всем мире ежегодно проводится почти 50 тысяч ТКМ (данные за 2005–2006 гг.). Несмотря на сложность этой процедуры и возможность опасных для жизни осложнений, к настоящему времени ТКМ позволила спасти десятки и даже сотни тысяч жизней.

К сожалению, в России ТКМ применяется гораздо реже, чем в странах с более развитой медициной. Это связано с несколькими причинами.

Во-первых, как и многие другие современные методы лечения онкологических заболеваний, ТКМ пришла в Россию с опозданием: первые случаи ее применения в наших клиниках относятся к началу 1990-х гг., а первые трансплантации от неродственных доноров — к еще более позднему времени.

Во-вторых, в России до сих пор мало клиник, предлагающих лечение онкологических заболеваний на самом современном уровне, включая ТКМ. Число коек в этих клиниках во много раз меньше необходимо-

го, и количество проводимых трансплантаций ограничено больничными мощностями. Есть надежда, что ситуация понемногу изменится: вводятся в строй новые центры и отделения (особо хотелось бы отметить клинику Института детской гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой в Санкт-Петербурге); идет подготовка специалистов. Но пока положение остается сложным.

Наконец, существуют и финансовые проблемы: каждая ТКМ требует очень серьезных расходов, речь идет о десятках тысяч долларов, и не все эти расходы способно взять на себя государство. Без помощи благотворительных фондов большинство семей не может собрать такие деньги.

В результате российские врачи прибегают к этому методу только в крайних случаях, когда они полностью уверены, что риск погибнуть от существующего заболевания для пациента намного выше, чем риск, связанный с самой трансплантацией. Кроме того, в России ТКМ проводят почти исключительно детям или совсем молодым людям. И даже среди таких больных это лечение могут получить пока не все нуждающиеся.

Тем не менее наблюдается определенный прогресс. Сейчас в России ежегодно проводятся сотни трансплантаций, и их число постоянно увеличивается. Каждая успешная трансплантация означает спасенную жизнь.

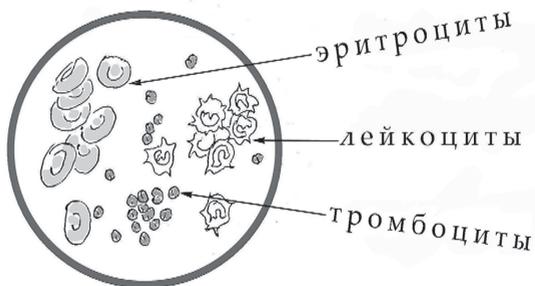
Эта небольшая книга для родителей больных детей содержит информацию об использовании трансплантации костного мозга при лечении лейкозов и других онкологических, а также неонкологических заболеваний.

Во избежание путаницы сразу заметим, что термин «трансплантация костного мозга» (ТКМ) не совсем точен. Как будет показано ниже, для пересадки необходим не столько костный мозг как таковой, сколько его *гемопоэтические* (кроветворные) *стволовые клетки* — те клетки, из которых будут потом развиваться клетки крови. До недавнего времени костный мозг действительно служил единственным источником таких стволовых клеток. Однако сейчас часто используют и другие способы их получения — из обычной (*периферической*) крови или из пуповинной крови. Поэтому в общем случае правильнее говорить «*трансплантация гемопоэтических стволовых клеток*», или ТГСК. Но в нашей книге в основном употребляется термин «трансплантация костного мозга» и сокращение ТКМ — просто потому, что они привычнее для российского читателя.

## Кровь, костный мозг, стволовые клетки

Чтобы понять суть процедуры ТКМ, полезно иметь общее представление о клетках крови и о работе костного мозга.

Человеческая кровь состоит из жидкой прозрачной плазмы и находящихся в ней клеток. *Плазма крови* — это водный раствор разных химических веществ, в том числе белков, гормонов, минеральных веществ и витаминов. Среди *клеток крови* различают красные кровяные тельца — эритроциты, кровяные пластинки — тромбоциты и белые кровяные тельца — лейкоциты.



Вид клеток крови под микроскопом.

- *Эритроциты* составляют почти половину объема крови. Они содержат гемоглобин — белок, который служит для переноса кислорода от легких к другим органам и тканям.

- *Тромбоциты* — мелкие клетки (размером в десять раз меньше, чем эритроциты), которые отвечают за остановку кровотечения из поврежденных кровеносных сосудов.

- *Лейкоциты* бывают нескольких видов. Так, *нейтрофилы* и *моноциты* могут захватывать и уничтожать бактерии и грибы, борясь таким образом с инфекциями. *Эозинофилы* и *базофилы* участвуют в реакциях организма на аллергены.

Еще один вид белых кровяных телец — *лимфоциты*. Именно они играют ключевую роль в иммунитете человека. У взрослого человека лимфоциты составляют 19—37% всех лейкоцитов крови. Есть три основных типа таких клеток: Т-, В- и NK-лимфоциты.

Срок жизни большинства клеток крови ограничен, поэтому необходимо постоянное пополнение их запаса. Эритроциты разрушаются в среднем за 4 месяца, тромбоциты — за 10 дней, а большинство нейтрофилов — за 2—3 дня. Поэтому у здорового взрослого человека должно ежедневно вырабатываться около 500 миллиардов клеток крови. Этот процесс непрерывного образования клеток крови называется *кровообразованием*, или *гемопоезом*, а отвечает за него *костный мозг*.

Костный мозг не имеет никакого отношения к головному или спинному мозгу. Это губчатое вещество, которое занимает полости в центре костей. У новорожденных все кости содержат активный костный мозг. У взрослых костный мозг в костях рук и ног уже замещен жировой тканью, однако позвонки, кости плечевого пояса и таза, ребра, грудина и кости черепа по-прежнему содержат активный костный мозг, производящий клетки крови. Там образуются эритроциты, лейкоциты и тромбоциты, которые затем уносятся с кровотоком и начинают свою работу.

Все клетки крови развиваются из небольшой группы так называемых *гемопоэтических* (то есть кроветворных) *стволовых клеток* костного мозга. У здорового человека стволовых клеток в костном мозге достаточно, чтобы непрерывно вырабатывать новые клетки крови. С другой стороны, очевидно, что прекращение деятельности костного мозга ведет к скорой гибели больного, так как кроветворение становится невозможным. Недостаток тромбоцитов приведет к постоянным кровотечениям, недостаток эритроцитов — к анемии, а недостаток лейкоцитов — к беззащитности перед инфекциями.

Однако установлено, что если такому пациенту внутривенно ввести здоровые (например, донорские) кроветворные стволовые клетки, то они могут постепенно «заселить» неработающий костный мозг и восстановить его функции, производя различные клетки крови. Именно в этом и заключается смысл ТКМ.

## При каких болезнях используется ТКМ?

Итак, ТКМ представляет собой метод, позволяющий восстановить работу костного мозга при его тяжелых повреждениях. В каких же случаях трансплантация необходима?

### Онкологические заболевания

Рассмотрим злокачественное заболевание крови и кроветворной системы — *лейкоз*. Его обычное лечение основано на химиотерапии — использовании специальных лекарств (*цитостатиков*), которые тормозят деление клеток. Действительно, поскольку опухолевые клетки отличаются способностью к быстрому неконтрольному делению, то именно они в первую очередь погибают при химиотерапии.

Однако в ходе лечения неизбежно страдают и здоровые клетки организма, особенно быстро делящиеся: клетки кожи, корней волос, слизис-

тых оболочек и в первую очередь — клетки костного мозга. Таким образом, при химиотерапии лейкоза всегда в той или иной мере страдает кроветворение. То же самое справедливо и в отношении другой разновидности лечения опухолей — лучевой терапии.

Стандартные схемы лечения многих злокачественных заболеваний разработаны так, чтобы костный мозг не повреждался необратимо. Между блоками терапии и по окончании лечения он постепенно восстанавливается. Но есть такие формы онкологических заболеваний, которые практически невозможно вылечить стандартными способами: *рефрактерные* (плохо откликающиеся на обычное лечение), связанные с высоким риском *рецидива* (то есть возвращения болезни), или сам рецидив. В этих случаях можно было бы использовать очень высокие дозы лекарств (*высокодозная* химиотерапия), иногда в сочетании с облучением всего тела. Действительно, чем больше получено химиотерапевтических препаратов и облучения, тем больше опухолевых клеток будет разрушено и тем выше вероятность излечения.

Но при таком тяжелом лечении костный мозг повреждается необратимо! Кроветворение полностью подавляется и не может самостоятельно восстановиться. Единственный способ спасти больного, получившего такую интенсивную терапию, — ввести ему здоровые гемопоэтические стволовые клетки, которые постепенно заселят его костный мозг и восстановят кроветворение. Это и называется трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток или трансплантацией костного мозга.

Аналогичным образом поступают не только при лейкозах, но и при других онкологических заболеваниях, для лечения которых применяется химиотерапия (сама по себе или в сочетании с лучевой терапией). Это могут быть опухолевые заболевания лимфатической системы, такие как лимфогранулематоз и неходжкинские лимфомы, могут быть и некоторые другие опухоли — например, нейробластома.

Итак, при онкологических заболеваниях, для которых стандартной химиотерапии недостаточно, именно ТКМ дает шанс на излечение. Пациент получает очень большие дозы лекарств (цитостатиков), иногда в сочетании с облучением. Вскоре после этого ему вводятся стволовые клетки в количестве, достаточном для возобновления функции костного мозга, и в случае успеха организм в конце концов восстанавливается.

Перечислим некоторые онкологические заболевания, для лечения которых можно успешно использовать ТКМ.

*Заболевания крови и костного мозга:*

- Острый лимфобластный лейкоз у детей (при высокой вероятности рецидива или после возникшего рецидива) и у взрослых.
- Острый миелобластный лейкоз.

- Хронический лимфобластный лейкоз.
- Хронический миелобластный лейкоз.
- Миелодиспластические синдромы.
- Множественная миелома.
- Идиопатический миелофиброз.

*Заболевания лимфатической системы:*

- Неходжкинские лимфомы (рефрактерное течение или рецидив).
- Лимфогранулематоз (рефрактерное течение или рецидив).

*Прочие (солидные) опухоли в случае высокого риска:*

- Нейробластома.
- Саркомы (Юинга, остеогенная, рабдомиосаркома).
- Опухоли центральной нервной системы (медуллобластома и др.).
- Нефробластома.
- Опухоли молочной железы.
- Опухоли яичек и яичников.

### **Апластическая анемия**

Функция костного мозга может быть сильно нарушена не только в результате химиотерапии или лучевой терапии. Так, кроветворение страдает при *апластической анемии*. Это не онкологическое, но все же очень тяжелое и опасное заболевание костного мозга, при котором снижена выработка всех трех видов клеток крови: эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Возникает состояние *панцитопении* — дефицита всех клеток крови. Такие больные подвержены кровотечениям и инфекциям, и их жизнь зависит от регулярных переливаний компонентов крови.

Иногда при апластической анемии удается «запустить» работу костного мозга, применяя лекарства. Однако если эти методы оказываются неэффективными, то спасти больного можно лишь одним способом: трансплантацией донорского костного мозга (стволовых клеток), которая в случае успеха позволит восстановить нормальное кроветворение.

### **Тяжелые наследственные болезни крови**

Существует ряд наследственных дефектов клеток крови, при которых ТКМ дает шанс на излечение.

Рассмотрим такие тяжелые заболевания крови, как *серповидноклеточная анемия* или *талассемия* (они более характерны для жителей южных стран, но встречаются и в России). При них нарушена выработка гемоглобина — белка эритроцитов крови, основного переносчика кисло-

рода. Поскольку речь идет о генетическом нарушении, то никакие лекарства и переливания крови не могут полностью вылечить таких больных. Шанс на излечение дает лишь трансплантация донорского костного мозга. Действительно, «поврежденный» ген активен только в клетках кроветворной системы, и если именно эти клетки заменить на донорские, то человек выздоровеет. То есть ТКМ здесь играет роль генной терапии: вместо собственных стволовых клеток человек получает чужие, с нормальной копией гена, а из них, в свою очередь, получают нормальные клетки крови.

Правда, серповидноклеточную анемию и талассемию пока лечат в основном традиционными методами: ТКМ — все же сложная и рискованная процедура, а состояние большинства больных позволяет без нее обойтись.

Необходимость в трансплантации возникает при *анемии Фанкони* — редком и очень тяжелом наследственном заболевании кроветворной системы. У таких больных костный мозг постепенно перестает вырабатывать все типы клеток крови, как при апластической анемии; кроме того, впоследствии часто развивается лейкоз или миелодиспластический синдром. Единственным возможным методом излечения анемии Фанкони является ТКМ, которую желательно провести в первые десять лет жизни.

Иногда ТКМ применяется и при некоторых других врожденных заболеваниях крови. Однако лечить гемофилию, например, подобным методом бессмысленно: это заболевание определяется дефицитом определенных белков плазмы крови, за выработку которых костный мозг не отвечает.

## **Врожденные иммунодефициты**

Некоторые дети рождаются с серьезной патологией иммунной системы: их костный мозг не способен нормально вырабатывать В- и Т-лимфоциты. В этом случае говорят о *тяжелом комбинированном иммунодефиците*. Известна целая группа подобных заболеваний, обусловленных теми или иными генетическими дефектами. Сопrotивляемость болезням у детей с такими иммунодефицитами резко снижена. Уже с первых месяцев жизни у них развиваются тяжелые инфекции, в том числе пневмонии, хронический понос и т. д. Без лечения больные обычно погибают в возрасте до 1 года; немного продлить им жизнь можно только содержанием в полностью стерильных условиях.

Единственный шанс на спасение — трансплантация донорского костного мозга, которая позволит восстановить нормальную выработку всех клеток крови, включая и лимфоциты. Более того, в этом случае иммунодефицит даже облегчает процедуру трансплантации, так как снижа-

ет вероятность отторжения трансплантата и некоторых других осложнений. Поэтому большинство трансплантаций у таких больных оказываются успешными, особенно если к моменту ТКМ общее состояние ребенка было сравнительно неплохим.

Трансплантацию иногда рекомендуют и для лечения других тяжелых наследственных заболеваний, связанных с иммунодефицитом, таких как синдром Вискотта—Олдрича или хроническая гранулематозная болезнь.

### Другие наследственные заболевания

Существует группа тяжелых генетических заболеваний, известных под общим названием «болезни накопления». Это значит, что в результате врожденного недостатка того или иного важного фермента в организме накапливаются вредные продукты обмена веществ (которые в норме должны были бы разрушаться этим ферментом). У больных уже в раннем детском возрасте возникают тяжелые нарушения, в первую очередь неврологические. Прогрессирует физическая и умственная отсталость, и в конце концов ребенок неизбежно погибает. Методы лекарственного лечения таких болезней пока мало разработаны.

Однако если выработка нужного фермента зависит от клеток, предшественниками которых являются гемопоэтические стволовые клетки, то развитие многих болезней накопления можно предотвратить трансплантацией костного мозга от здорового донора. Действительно, в этом случае после трансплантации донорских клеток организм сможет с их помощью синтезировать нужный фермент. Прогрессирование болезни прекратится или резко замедлится. При этом очень важно провести трансплантацию вовремя, до развития заметных неврологических нарушений.

Среди болезней, для лечения которых уже сейчас успешно применяется ТКМ, можно назвать *мукополисахаридоз типа I* (синдром Гурлер)<sup>1</sup>, *X-сцепленную адренолейкодистрофию*, *метахроматическую лейкодистрофию*, *глобидно-клеточную лейкодистрофию* (болезнь Краббе) и некоторые другие. В то же время целый ряд других наследственных болезней не лечится трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, так как развитие этих болезней зависит не от клеток крови и костного мозга, а от других клеток и тканей. Так, при муковисцидозе (широко распространенном наследственном заболевании) проводить ТКМ не имеет смысла.

---

<sup>1</sup> В литературе это заболевание нередко называют синдромом Гурлера. Однако название «синдром Гурлер» правильное, так как болезнь названа по имени женщины-исследователя — Гертруды Гурлер. (*Примеч. пер.*)

## Типы трансплантаций

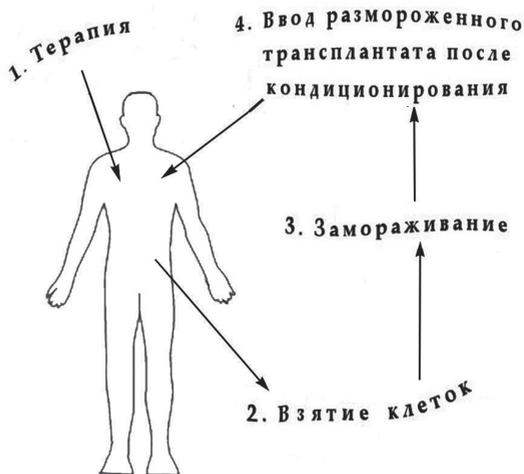
### Аутологичное введение стволовых клеток (аутотрансплантация)

Наиболее простой и распространенный способ проведения ТКМ — использование не донорских, а собственных клеток пациента. Иными словами, больной оказывается «сам себе донором»: в какой-то момент врачи забирают его гемопоэтические стволовые клетки, сохраняют их и вводят ему же через некоторое время.

Зачем это может понадобиться?

Представим себе больного со злокачественной опухолью — например, нейробластомой. При этом, однако, анализ костного мозга показывает, что этот орган не поражен болезнью, злокачественных клеток в нем нет. В этом случае, проведя подготовительную химиотерапию, можно тем или иным способом забрать некоторое количество здоровых гемопоэтических (кроветворных) стволовых клеток больного и сохранить их на несколько недель или месяцев путем глубокого замораживания. Чтобы обеспечить замораживание и последующее размораживание без повреждения клеток, их смешивают со специальным веществом — *криопротектором*, или *криоконсервантом*.

Затем пациенту проводят интенсивную терапию онкологического заболевания сверхвысокими дозами лекарств, иногда в сочетании с лучевой терапией. В случае успеха остатки опухолевых клеток погибают, но гибнет и костный мозг — происходит так называемая *миелоабляция*. Именно тогда ранее сохраненные стволовые клетки размораживают и вводят больному. Они приживаются, то есть вновь за-



**Порядок действий при ауто-ТКМ:** 1) подготовительная терапия для снижения числа опухолевых клеток, 2) взятие костного мозга или клеток крови, 3) замораживание их суспензии для последующего использования, 4) ввод размороженной суспензии после кондиционирования пациента.

селяют костный мозг и восстанавливают кроветворение. Этот метод называется *аутологичной трансплантацией*, сокращенно *ауто-ТКМ*, *ауто-ТГСК*).

Вообще говоря, ауто-ТКМ не является трансплантацией в строгом смысле слова, так как при этом используются не донорские клетки, органы или ткани, а только собственные клетки пациента. Поэтому ее правильнее было бы называть «аутологичным *введением* стволовых клеток». Однако принято название «трансплантация», так как технически она сходна с трансплантацией донорских клеток и точно так же производится после подготовительной химиотерапии, в трансплантационном отделении, под наблюдением врачей-трансплантологов.

В принципе, ауто-трансплантация может производиться и при онкологических заболеваниях, затрагивающих костный мозг. Но и в этом случае нужно, чтобы материал для трансплантации (*трансплантат*) состоял из здоровых, а не опухолевых клеток. Поэтому перед взятием клеток для ауто-трансплантации должна быть проведена терапия, направленная на как можно более полное уничтожение опухолевых клеток в костном мозге. Но даже в этом случае остаются риск загрязнения трансплантата опухолевыми клетками и существенная опасность рецидива. Разработаны методы очистки трансплантата, то есть удаления оставшихся опухолевых клеток, но не во всех случаях такие методы достаточно эффективны. Поэтому при лечении, например, острых лейкозов ауто-ТКМ зачастую стараются избегать.

Итак, при ауто-трансплантации необходимо соблюдение двух условий:

- Количество забираемых стволовых клеток должно быть достаточным для того, чтобы обеспечить нормальное приживание после их возвращения пациенту.
- Число опухолевых клеток, загрязняющих трансплантат, должно быть недостаточным для того, чтобы вызвать рецидив опухоли.

Несмотря на указанные ограничения, ауто-трансплантация все равно применяется очень широко: при лечении многих онкологических заболеваний (лимфом, миеломы, солидных опухолей, а иногда и лейкозов) она все же дает существенно лучшие результаты, чем обычная терапия, и при этом не связана с проблемой поиска донора костного мозга. В США и странах Западной Европы около 60—65% всех ТКМ — именно ауто-трансплантации.

Необходимо отметить еще одно важное преимущество ауто-трансплантации: поскольку пациенту вводятся его собственные клетки, то после трансплантации не возникает иммунологических проблем (которые, как показано ниже, могут быть очень серьезными при трансплантации от

донора). Соответственно, нет необходимости в специальных мерах для подавления иммунитета и нет риска соответствующих осложнений. Однако это преимущество может опять-таки обернуться повышенным риском рецидива, так как исключается иммунная атака донорских клеток на остаточные опухолевые клетки больного (эффект «трансплантат против лейкоза» или «трансплантат против опухоли», стр. 43).

Сейчас при лечении агрессивных опухолей иногда используют и такую разновидность аутотрансплантации стволовых клеток, как *дуплексная*, или *тандемная аутотрансплантация*. При этом собственные гемопоэтические стволовые клетки, взятые у пациента, делятся на две порции и вводятся ему в два приема с небольшим интервалом (обычно несколько месяцев), который, однако, должен быть достаточным для восстановления организма после первой трансплантации. Таким образом, больной дважды проходит через интенсивную химиотерапию, и это должно дополнительно снизить риск рецидива. Дуплексная аутотрансплантация используется при лечении миеломы, лимфом, некоторых опухолей головного мозга и т. д., однако до сих пор продолжают споры о том, насколько такая процедура эффективнее стандартной ауто-ТКМ.

Очевидно, аутотрансплантация бессмысленна при наследственных и некоторых других заболеваниях, когда все клетки костного мозга поражены болезнью. Здесь возможна только трансплантация от донора.

### **Сингенная трансплантация**

У некоторых пациентов есть однояйцевые близнецы — братья или сестры. Если такой близнец будет донором костного мозга, то донор и реципиент (то есть получатель трансплантата) окажутся генетически одинаковыми. Такая трансплантация называется *сингенной*.

При сингенной трансплантации, как и при аутотрансплантации, нет проблем, связанных с иммунными различиями донора и реципиента. В самом деле, иммунные различия определяются генами, а гены у однояйцевых близнецов одинаковы. Однако сингенные трансплантации проводятся очень редко, поэтому в дальнейшем о них мы говорить практически не будем.

### **Аллогенная трансплантация**

Термин «*аллогенная трансплантация*» (сокращенно *аллотрансплантация*, *алло-ТКМ*, *алло-ТГСК*) означает трансплантацию с использованием донорских гемопоэтических стволовых клеток, причем донор и реципиент не являются однояйцевыми близнецами. Иными словами, практически все трансплантации от донора — аллогенные, и цель таких пере-

садок заключается в том, чтобы заменить собственное кроветворение больного на кроветворную систему донора.

Аллогенная трансплантация стволовых клеток, подобно трансплантации донорских органов, неизбежно связана с иммунными реакциями. В самом деле, ведь клетки донора распознаются клетками реципиента как чужеродные и в то же время считают клетки нового хозяина чужими для себя. Между двумя видами клеток возникает конфликт. Поэтому при аллогенной трансплантации, в отличие от аутологичной или сингенной, возможны иммунологические проблемы двух типов:

- Отторжение донорских стволовых клеток организмом реципиента — реакция «*хозяин против трансплантата*».

- Иммунная атака донорских клеток на ткани реципиента — реакция «*трансплантат против хозяина*», или РТПХ, о которой будет подробно рассказано ниже.

Реакция отторжения в значительной мере подавляется за счет подготовительной терапии перед трансплантацией, или кондиционирования, которое в деталях описано ниже. А вот реакция «трансплантат против хозяина», возникающая через некоторое время после трансплантации, чаще представляет опасность для жизни. Чтобы уменьшить проявления РТПХ, донора необходимо подбирать по принципу *совместимости*. Поясним этот важный вопрос.



**Порядок действий при аллогенной ТКМ:**  
**1) взятие донорских клеток, 2) при необходимости обработка трансплантата (удаление части Т-лимфоцитов, селекция стволовых клеток), 3) ввод клеток реципиенту после его кондиционирования.**

Изучение взаимодействия между клетками показало, что иммунные реакции определяются главным образом белками, входящими в так называемую *HLA-систему*. Можно рассматривать молекулы HLA-белков как своеобразные антенны на клеточной поверхности, позволяющие организму отличать собственные клетки от чужих. Каждая из этих «антенн» может иметь несколько разновидностей. Набор таких разновидностей у одного и того же человека во всех клетках одинаков, а вот у разных людей практически всегда различается. Набор определенных разновидностей всех HLA-белков в том или ином организме определяет его *тканевый тип* (HLA-тип, тип гистосовместимости).

HLA-система очень важна для борьбы с проникновением возбудителей инфекций в организм, поскольку позволяет узнавать и затем уничтожать чужие клетки, например, микробы. Однако белки HLA-системы «препятствуют» аллогенной трансплантации, поскольку именно благодаря этой системе донорские клетки и клетки реципиента будут распознаваться как чужие друг другу. И чем больше HLA-белков у донора и реципиента будут разными, тем более чужеродными друг для друга будут соответствующие клетки и тем сильнее иммунный конфликт. Поэтому донора подбирают так, чтобы его *тканевый тип был как можно ближе к тканевому типу реципиента*, то есть чтобы подавляющее большинство HLA-белков донора и реципиента были одинаковыми.

Процедура определения тканевого типа называется *типированием*. Именно сравнивая HLA-типы пациента и возможных доноров, трансплантологи могут определить, какие из доноров лучше всего подходят для данного больного.

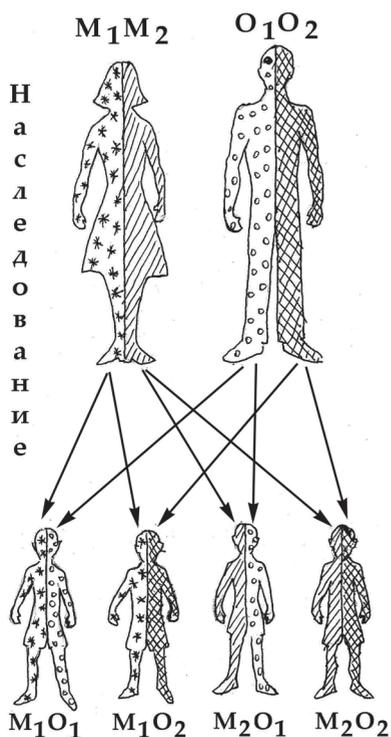


Схема наследования HLA-характеристик.

Очевидно, *полная совместимость* наблюдается в случае, когда все HLA-белки у донора и реципиента одинаковы. В противном случае речь может идти только о *частичной совместимости*, степень которой измеряется в процентах. Так, если сравнение проводят по 10 белкам, а совпадает среди них только 8, то говорят, что совместимость составляет 80%.

Вероятность полной совместимости максимальна у родных сестер и братьев пациента, так как они получили гены, отвечающие за HLA-белки, от тех же родителей. Поясним более подробно.

Как известно, генетический материал содержится в хромосомах. Все хромосомы в клетках человека объединены в 23 пары, причем ребенку передается одна хромосома из каждой хромосомной пары матери и одна из каждой хромосомной пары отца. Гены, определяющие

щие HLA-белки человека, находятся в 6-й хромосомной паре. Пусть у матери эта пара имеет вид  $M_1M_2$ , а у отца  $O_1O_2$ . Тогда у детей возможны четыре сочетания родительских хромосом:  $M_1O_1$ ,  $M_1O_2$ ,  $M_2O_1$  и  $M_2O_2$ . Поскольку эти комбинации равновероятны, то каждая из них «выпадает» с вероятностью  $1/4$ , или 25%. Это значит, что каждый брат и каждая сестра пациента будут полностью совместимы с ним с вероятностью  $1/4$ . Поэтому чем больше детей в семье, тем больше вероятность найти полностью совместимого *родственного донора*. Разумеется, это верно только в среднем; в конкретной семье совместимого донора для больного может вовсе не быть или, наоборот, возможных доноров может быть больше одного.

Трансплантация от совместимого родственного донора обычно наиболее желательна. Поэтому, как только ставится вопрос об аллогенной трансплантации, пациенту и его братьям и сестрам предлагают пройти типирование, чтобы попытаться найти совместимого родственного донора. Более того, если речь не идет о срочной трансплантации и в запасе есть еще год-два, некоторым семьям даже советуют родить еще ребенка — в надежде, что стволовые клетки малыша помогут спасти его родного брата или сестру.

Возможна также трансплантация от частично совместимого родственного донора. Так, если пациент имеет пару хромосом  $M_1O_1$  (см. рисунок), то с вероятностью  $1/4 + 1/4 = 1/2$  его брат или сестра будет иметь с ним одну общую хромосому — либо материнскую ( $M_1O_2$ ), либо отцовскую ( $M_2O_1$ ). В этом случае говорят, что у этих братьев или сестер один общий родительский вклад, то есть *гаплотип*. Это значит, что HLA-типы таких братьев или сестер совпадают как минимум на 50% — они *гаплоидентичны*. Соответственно, трансплантация от донора реципиенту с одним совпадающим гаплотипом также называется *гаплоидентичной (гапло-ТКМ)*. Впрочем, чаще всего гаплоидентичным донором для ребенка служит кто-то из его родителей — при этом существование общего гаплотипа гарантировано.

Степень совместимости 50% весьма низка. Однако если некоторые гены на несовпадающих хромосомах донора и реципиента случайно тоже оказываются одинаковыми (а это бывает нередко, особенно если члены семьи одного и того же этнического происхождения), то степень совместимости повышается, а вместе с ней и шансы на успех трансплантации.

Разумеется, если есть хотя бы два-три несовпадающих HLA-белка, то трансплантация остается заметно более рискованной, чем при совместимости 90—100%. Тем не менее постоянно разрабатываются методики снижения рисков гаплоидентичной трансплантации, поскольку полностью совместимый родственник донор есть далеко не у всех пациентов,

совместимого неродственного донора также не всегда удается найти (об этом будет подробно сказано в следующем разделе), а гаплоидентичного донора, напротив, можно подобрать в большинстве случаев. К счастью, дети легче переносят отклонения от идеальной совместимости, чем взрослые, поэтому при проведении гаплоидентичной ТКМ ребенку можно попытаться улучшить контроль над иммунными реакциями после трансплантации.

Кроме того, есть по крайней мере одна область, где гаплоидентичные трансплантации применяются вполне успешно: лечение первичных иммунодефицитов (стр. 12). Поскольку собственный иммунитет больного при этих заболеваниях резко снижен, то вероятность отторжения сравнительно низка и можно вводить частично совместимый трансплантат после его обработки.

Итак, до недавнего времени в России фактически был один путь проведения аллогенной ТКМ: искать полностью совместимого донора среди братьев и сестер, а если не найдется, то провести гаплоидентичную трансплантацию, несмотря на повышенный риск. Однако сейчас все большее распространение получают трансплантации от совместимого неродственного донора.

### **Аллогенная трансплантация от неродственного донора (неродственная трансплантация)**

Термин «совместимый неродственный донор» означает, что донор не принадлежит к семье пациента, но его HLA-тип полностью или почти полностью совпадает с HLA-типом больного. В отсутствие совместимого донора среди членов семьи можно попытаться найти такого донора среди других людей и в случае успеха провести трансплантацию. Разумеется, желательнее найти неродственного донора с полной или практически полной совместимостью — 90—100%.

Совпадение всех или почти всех разновидностей HLA-белков у конкретного больного и у случайно выбранного постороннего человека крайне маловероятно — куда менее вероятно, чем, например, совпадение групп крови. Шансы найти подходящего донора для конкретного больного будут достаточно высокими, только если вести поиск среди десятков и даже сотен тысяч людей.

Чтобы такой поиск был возможным, существуют специальные программы донорства костного мозга и стволовых клеток. При этом многочисленные добровольцы сдают свою кровь на типирование, и информация об их HLA-типах хранится в специальных больших *регистрах доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток*. Тем самым эти люди

выражают свое предварительное согласие стать добровольными безвозмездными донорами, если именно их стволовые клетки в будущем понадобятся для пересадки какому-либо больному. Донором может стать любой взрослый человек молодого или среднего возраста, который не страдает вирусными гепатитами, СПИДом, туберкулезом, малярией, онкологическими и некоторыми другими заболеваниями. Сейчас в регистрах разных стран хранится информация о нескольких миллионах добровольцев, готовых стать донорами.

Итак, когда нужно найти неродственного донора, проводят типирование больного и ведут поиск совместимого с ним донора в существующих регистрах. Это долгая и недешевая процедура, которая может занять в общей сложности несколько месяцев. Сначала проводится быстрый предварительный поиск, затем более детальный, включающий установление контактов с потенциальными донорами, подтверждение результатов предварительного HLA-типирования и дополнительные тесты для более глубокой проверки совместимости. Интересно, что при этом анализе почти не принимается во внимание совпадение групп крови (они у донора и реципиента могут быть как одинаковыми, так и разными) и пола (возможны пересадки от мужчин-доноров женщинам-реципиентам и наоборот).

Наконец, когда наиболее подходящий донор будет выявлен, осмотрен врачами и подтвердит свое согласие на донорство, у него заберут гемопоэтические стволовые клетки (из костного мозга или просто из крови, см. ниже) и срочно доставят их в тот медицинский центр, где пациент ждет трансплантации.

К сожалению, в России нет общенационального регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, нет и государственной программы для его создания, а акции привлечения потенциальных доноров пока немногочисленны, несмотря на энтузиазм руководителей. По-видимому, это связано с организационными и финансовыми трудностями, так как HLA-типирование десятков тысяч людей — сложная и дорогостоящая процедура. Но в то же время очевидно, что создание такого регистра сильно повысило бы эффективность поиска совместимых неродственных доноров для трансплантаций в российских клиниках. Во-первых, не было бы необходимости платить значительные суммы денег за поиск доноров в зарубежных регистрах и за взятие и транспортировку материала для трансплантации. Во-вторых, известно, что поиск неродственного донора лучше производить среди тех этнических групп, к которым принадлежит пациент, поскольку среди людей сходного происхождения вероятность совпадения HLA-типов значительно больше. Так,

примерно для 10% российских пациентов не удастся найти донора в европейских регистрах. Подобная ситуация не редкость, если больной, например, принадлежит к какому-либо из народов Кавказа или Севера, поскольку в Европе людей такого происхождения слишком мало. Создание общероссийского регистра помогло бы решить данную проблему.

А пока своего полноценного регистра доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток в России нет, наши граждане вынуждены за плату обращаться в зарубежные регистры. Чаще всего российские клиники связываются с регистром фонда Стефана Морша (Stefan-Morsch-Stiftung), базирующегося в Германии. Если удастся найти совместимого донора, то взятые у него стволовые клетки в специальном охлажденном контейнере срочно транспортируются в российский медицинский центр, где и вводятся пациенту.

Итак, наиболее предпочтительна трансплантация от совместимого родственного донора. Если его нет, то ведется поиск неродственного донора. Если же найти совместимого неродственного донора в зарубежных регистрах не удастся или на его поиск нет времени (заболевание прогрессирует очень быстро, так что нескольких месяцев в запасе просто нет), то ставится вопрос о гаплоидентичной трансплантации.

## **Принятие решения о проведении трансплантации и выбор ее типа**

Решение о проведении ТКМ обычно бывает сложным как для врача, так и для пациента и его семьи. Разумеется, в некоторых случаях это решение неизбежно — например, при смертельных наследственных болезнях, когда аллогенная ТКМ служит единственным средством спасения больного. Но для онкологических заболеваний, при которых и производится подавляющее большинство ТКМ, ситуация часто не столь однозначна. Риск тяжелых и даже смертельных осложнений ТКМ может быть сравним с риском рецидива или дальнейшего прогрессирования болезни без трансплантации — не говоря уже о том, что сама трансплантация не полностью гарантирует от рецидива, а лишь снижает его вероятность.

Конечно, по мере совершенствования методов ТКМ эта процедура становится все более безопасной. Но, с другой стороны, развивается и обычная химиотерапия, и ее эффективность в ряде случаев может быть

сравнимой с эффективностью трансплантации, а тяжелые осложнения не столь вероятны, как при ТКМ.

Кроме того, встает вопрос о выборе типа трансплантации. Об аутологичных трансплантациях чаще всего идет речь при солидных опухолях (например, нейробластома, саркомы, опухоли головного мозга), рецидивах лимфогранулематоза и в некоторых других случаях. Аллогенные трансплантации при наличии совместимого родственного или неродственного донора обычно производятся при хроническом миелобластном лейкозе, миелодиспластическом синдроме, острых лейкозах высокого риска (как лимфобластных, так и миелобластных), а также при тяжелой апластической анемии. Однако выбор типа трансплантации не всегда заранее предопределен; бывает так, что необходимо учитывать не только диагноз, но и другие обстоятельства. Каждый случай следует рассматривать индивидуально.

Принятие окончательного решения зависит от ответов на многие вопросы.

- Есть ли шанс на полное излечение при использовании обычной химиотерапии (возможно, в сочетании с хирургическим лечением и лучевой терапией), без трансплантации? Насколько велик этот шанс по сравнению с риском рецидива заболевания?

- Каково соотношение между риском рецидива без трансплантации и риском смертельно опасных осложнений в случае проведения ТКМ?

- Имеет ли смысл проводить ауто трансплантацию? Ответ на этот вопрос обычно определяется диагнозом, а также фактом достижения или недостижения ремиссии.

- Если ауто трансплантация нецелесообразна, то есть ли совместимый родственный донор для аллогенной трансплантации? Как правило, наилучшим выходом является трансплантация от совместимого родственного донора, обычно родного брата или сестры, но далеко не у всех больных есть такой донор.

- Если нет совместимого родственного донора, то есть ли время и возможность для поиска неродственного донора? Если есть потенциальный неродственный донор и частично совместимый родственный донор, что лучше выбрать?

Так, при онкологических заболеваниях крови и лимфатической системы (лейкозы, лимфомы и т. п.) вопрос о трансплантации обычно ставится в следующих случаях:

- Стандартная терапия оказалась недостаточно эффективной — например, не удалось достичь ремиссии к контрольному сроку. Иногда

аллогенную трансплантацию проводят и тогда, когда с помощью обычной терапии вообще не удастся достичь полной ремиссии; хотя в этой ситуации риск рецидива достаточно высок даже после трансплантации, но именно ТКМ остается последней надеждой.

- После достижения ремиссии произошел рецидив онкологического заболевания. Особенно опасен ранний рецидив, то есть обнаруженный вскоре после окончания терапии или даже в ходе нее.

- Заболевание само по себе или его конкретная форма прогностически неблагоприятны — иными словами, даже при условии успешного первичного лечения высока опасность рецидивов и развития устойчивости к стандартной терапии.

При решении вопроса о трансплантации и ее конкретном типе обязательно учитывают и другие факторы. Назовем некоторые из них.

- *Возраст пациента.* В России ТКМ проводят почти исключительно детям или молодым людям. На Западе трансплантацию используют и при лечении пожилых пациентов, хотя при этом врачи учитывают, что в среднем такие больные хуже переносят саму процедуру, особенно аллогенную ТКМ, и связанные с ней осложнения.

- *Сопутствующие заболевания.* Если жизненно важные органы пациента (сердце, печень и т. п.) серьезно поражены каким-либо заболеванием, то может оказаться, что риск гибели от осложнений, затрагивающих эти органы, после ТКМ будет выше, чем риск гибели от развития онкологического заболевания. Кроме того, если у больного обнаружены опасные инфекции (бактериальные, грибковые, вирусные), то с большой вероятностью врач порекомендует отложить трансплантацию до тех пор, пока они не будут взяты под контроль, — иначе в период подавления иммунитета после трансплантации больной может легко погибнуть именно от инфекций.

- *Вероятность ответа* на высокодозную химиотерапию перед ТКМ (то есть на так называемое кондиционирование). Если опухолевые клетки не реагируют на лечение цитостатиками, даже в очень высоких дозах, то трансплантация становится бессмысленной.

- *Срочность трансплантации.* Если у пациента высок риск скорого рецидива и трансплантацию нужно провести максимально срочно, то это накладывает ограничения на трансплантологов. Так, нескольких месяцев на поиск неродственного донора может не быть, и тогда приходится проводить гаплоидентичную трансплантацию от родственного донора. Другой возможный случай — когда пациенту проводят аутотрансплантацию, чтобы немного сдержать развитие болезни и выиграть время для поиска донора.

Отдельно нужно сказать о рисках, связанных с трансплантацией.

Самая большая опасность в случае онкологических заболеваний (напомним, что именно для их лечения производится подавляющее большинство трансплантаций) — это возможность *рецидива*. Иными словами, даже ТКМ далеко не всегда способна предотвратить возвращение болезни: трансплантация только снижает риск рецидива по сравнению с обычной терапией (причем «при прочих равных условиях» в случае алло-ТКМ это снижение риска более значимо, чем в случае ауто-ТКМ). Рецидивы после ТКМ нередки; этот показатель зависит от заболевания, но в среднем составляет десятки процентов.

Строго говоря, рецидив после трансплантации сейчас уже не является приговором: таких пациентов все чаще удается спасти. Иногда успех связан с применением новых, более эффективных лекарств и методик для химиотерапии, иногда — с подбором другого донора. На ранней стадии развития рецидива после аллогенной ТКМ может также применяться долив донорских лимфоцитов, которые уничтожают опухолевые клетки (эффект «трансплантат против лейкоза», стр. 43). Однако в среднем прогноз при рецидиве все же ухудшается, так как с каждым следующим рецидивом опухолевые клетки становятся все более устойчивыми к химиотерапии.

Второй серьезный риск связан только с аллогенными трансплантациями и носит название *реакции «трансплантат против хозяина»* (РТПХ). Такая реакция, как уже говорилось, связана с иммунными различиями донора и реципиента. Наиболее тяжелые формы РТПХ опасны для жизни, хотя постоянно делаются попытки так или иначе взять их под контроль. Это настолько важная и сложная проблема, что в нашей книге ей посвящена отдельная глава (стр. 39).

Третья проблема — *инфекционные осложнения и поражение органов* вскоре после трансплантации, о чем также подробно рассказано ниже. В том или ином виде эти осложнения грозят подавляющему большинству больных. Со многими угрозами удается справиться благодаря современным лекарствам, режиму стерильности и постоянному контролю за состоянием пациента, однако подобные осложнения все равно представляют значительную опасность.

Наконец, серьезные трудности могут возникнуть в случае *неприживления или отторжения трансплантата*. Это значит, что пересаженные клетки либо так и не начинают работать в костном мозге больного, либо после первичного приживления в конце концов отторгаются организмом. Благодаря применению иммуносупрессии (то есть подавлению иммунитета реципиента) подобная ситуация встречается нечасто, не

более чем в нескольких процентах случаев. Однако иногда вероятность отторжения повышена — например, у больных, ранее получивших многочисленные переливания компонентов крови, или при пересадке от частично совместимого донора. Иногда при неприживлении или отторжении ситуацию удастся исправить лекарственными методами (применением факторов роста), доливом еще одной порции донорских клеток или повторной пересадкой от другого донора. Но в целом данное осложнение весьма опасно, поскольку означает, что после трансплантации в организме так и не началась нормальная выработка клеток крови.

Но какова же в таком случае доля успешных ТКМ, то есть таких, после которых больные действительно выздоравливают? Эти показатели сильно различаются в зависимости от заболевания.

Так, при некоторых наследственных болезнях результаты благоприятны: большинству пациентов с болезнями накопления или первичными иммунодефицитами удастся помочь, если к моменту трансплантации они находились в удовлетворительном состоянии.

При онкологических заболеваниях результаты скромнее из-за существенного риска рецидива, но уже сейчас считается, что для многих типов лейкозов безрецидивная выживаемость в течение пяти лет (это контрольный срок, после которого вероятность рецидива или опасных осложнений уже считается низкой) составляет порядка 50%, причем у детей результаты лучше, чем у взрослых. Постоянно улучшаются результаты трансплантаций при апластической анемии и некоторых других заболеваниях.

С каждым десятилетием методы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток совершенствуются, риск для больного снижается и сфера применения этой процедуры расширяется. И хотя в России ТКМ по-прежнему рассматривается как крайняя мера и используется реже, чем на Западе, есть надежда, что постепенно положение дел изменится.

## **Источники материала для трансплантации**

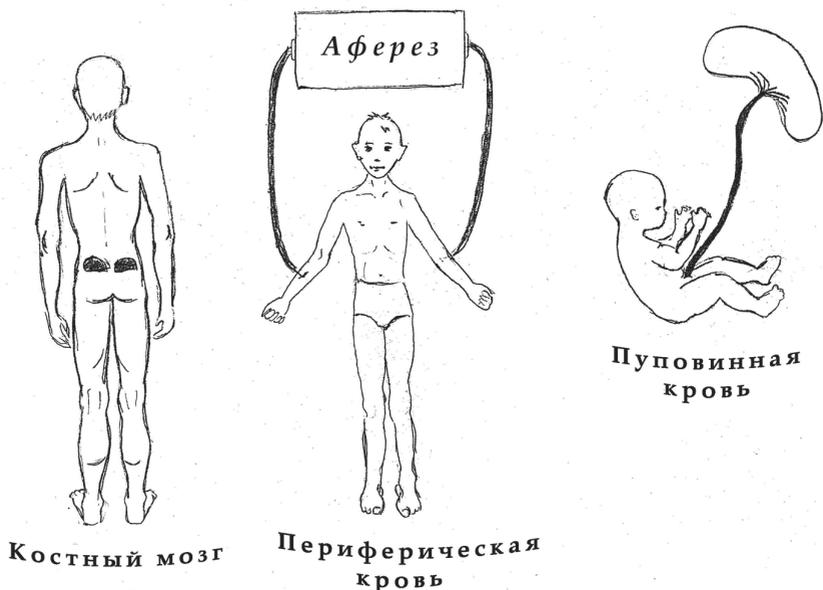
Получать гемопоэтические стволовые клетки для трансплантации можно из трех различных источников: костный мозг, периферическая (то есть циркулирующая по телу) кровь и пуповинная кровь.

### **Костный мозг**

Как известно, костный мозг является основным кроветворным органом человека. Поэтому с первых лет развития трансплантационных

методов и до недавнего времени в качестве главного источника стволовых клеток для трансплантации использовался именно костный мозг, и до сих пор любую трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) чаще всего, в том числе и в этой книге, называют трансплантацией костного мозга (ТКМ).

Получить клетки костного мозга можно как для аутологичной трансплантации — у самого больного, так и для аллогенной — у донора. Рассмотрим взятие костного мозга у донора, так как процедура взятия его у пациента для аутотрансплантации практически аналогична.



### Возможные источники клеток для трансплантации.

Донор проходит медицинское обследование. Затем взятие костного мозга проводят в операционной, хотя эта процедура намного проще обычных хирургических вмешательств. Донор получает общую, реже эпидуральную анестезию. После этого врач берет специальную полую иглу с широким просветом, подсоединенную к шприцу, и через небольшой разрез кожи вводит конец иглы в гребень подвздошной кости (это верхний край тазовых костей, который легко прощупывается на боках и спине чуть ниже талии). Поскольку костный мозг имеет полужидкую консистенцию, то его достаточно легко закачать в шприц. Затем игла еще несколько раз вводится в другие места по краям тазовых костей, и процеду-

ра повторяется, пока не наберется нужное количество костного мозга. Современные методы позволяют использовать не слишком большое количество уколов, по 5—10 с каждой стороны.

Количество забираемого костного мозга зависит от веса реципиента: чтобы трансплантированные клетки прижились, взрослому нужно их ввести больше, чем ребенку. Обычно это количество определяют из расчета 14 мл на 1 кг веса реципиента. Но это не костный мозг в чистом виде, а его смесь с кровью, то есть процедура взятия трансплантата сопряжена для донора с кровопотерей. Если кровопотеря небольшая, то недостающий объем крови донору никак не восполняют: организм восстанавливается сам, рекомендуется только прием витаминов и препаратов железа. Если же предполагается существенная потеря крови, то за две недели до процедуры у донора берется его кровь, которую впоследствии ему же и переливают (переливание собственной крови сводит к нулю риск инфекций).

Взятие костного мозга длится около 1—2 часов. Как правило, вечером того же дня донора можно выписать из больницы домой. К этому времени проходит как действие наркоза, так и основная боль в местах ввода иглы. Неприятные ощущения в нижней части спины могут сохраняться в течение некоторого времени (их снимают обычными обезболивающими препаратами), но большинство доноров уже через несколько дней может вернуться к обычной жизни.

Родители часто волнуются, не повредит ли процедура взятия костного мозга их здоровым детям, которые становятся донорами для брата или сестры. Однако на самом деле это донорство не связано с неблагоприятными последствиями для здоровья, так как забирается лишь небольшая часть костного мозга. Кроветворение существенно не страдает, уровень гемоглобина снижается незначительно, а взятый у донора костный мозг в течение 4—6 недель естественным образом замещается новым. При необходимости взятие костного мозга можно производить и у совсем маленьких детей: в РДКБ (Российская детская клиническая больница, г. Москва) даже десятимесячные младенцы служили донорами для своих братьев и сестер, а объем забираемого костного мозга при этом составлял 200—300 мл.

Разумеется, нужно помнить, что процедура взятия костного мозга требует внимательности и самого строгого контроля врача-анестезиолога, как и любое вмешательство с использованием общей анестезии. Ведь возможна индивидуальная непереносимость наркоза. Описано и такое осложнение, как микроэмболия сосудов легких (когда осколки кости и частички жира устремляются с кровотоком в легкие), но его частота при

донорстве костного мозга ничтожно мала, во много раз меньше, чем при обычных переломах костей. В целом же взятие костного мозга ничуть не более опасно или вредно, чем любая несложная операция.

После взятия у донора костный мозг пропускается через несколько фильтров для удаления кусочков костей и других тканей, а затем помещается в пластиковый мешок (похожий на мешок, используемый для переливания крови), откуда и производится вливание трансплантата реципиенту. Обычно костный мозг вводят через несколько часов после взятия у донора, в большинстве случаев не более, чем через сутки. Однако при необходимости клетки костного мозга можно заморозить и сохранить для дальнейшего использования — например, в случае аутологичной трансплантации. Замороженный по всем правилам костный мозг остается пригодным для ТКМ в течение нескольких лет.

### **Периферическая кровь**

Несмотря на простоту, процедура взятия костного мозга все же связана с определенными неудобствами и проблемами. В их число входит необходимость анестезии и госпитализации. Поэтому во многих клиниках более популярным стал другой способ: извлечение гемопоэтических стволовых клеток из *периферической крови*, то есть из крови, текущей по сосудам.

Как известно, некоторые стволовые клетки переходят из костного мозга в кровоток. В норме число таких клеток ничтожно мало; их нельзя обнаружить при обычном анализе крови. Однако, как было выяснено в 1990-е годы, с помощью введения специальных препаратов можно на время добиться более активного выхода стволовых клеток из костного мозга в кровь; такую процедуру называют *мобилизацией*.

Обычно мобилизация гемопоэтических стволовых клеток производится с помощью так называемого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). На его основе созданы такие медицинские препараты, как нейпоген (грасальва, филграстим) и граноцит (ленограстим).

Итак, в течение пяти дней перед взятием гемопоэтических стволовых клеток донору подкожно вводится тот или иной препарат, содержащий Г-КСФ. Затем для выделения из крови нужных клеток производится процедура *афереза*.

Аферез осуществляется следующим образом. В вену донора, обычно на сгибе локтя, вводится полая игла. От иглы по трубкам кровь течет из вены через клеточный сепаратор, который разделяет ее на компоненты: плазму, эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Нужные клетки собираются, а остальная кровь возвращается донору через другую вену, обыч-

но также локтевую, но на другой руке. Во время каждого цикла прохождения крови через сепаратор отбирается только небольшое число стволовых клеток, поэтому таких циклов совершается много: для отбора нужного количества клеток вся кровь человека должна несколько раз пройти через сепаратор. Поэтому процедура длится до нескольких часов. Иногда взятие клеток может производиться в ходе нескольких коротких, а не одного длительного сеанса. Общий объем суспензии стволовых клеток, выделенных из крови, не превышает 200—250 мл.

Среди возможных побочных эффектов Г-КСФ можно назвать симптомы, похожие на недомогание при гриппе: боли в костях и суставах, головные боли, иногда — повышение температуры тела. Эти симптомы связаны с активизацией деления клеток в костном мозге. Во время афереза могут возникать неприятные ощущения, связанные со снижением уровня кальция в крови, которое обусловлено использованием цитрата натрия (вещества, предотвращающего свертывание крови). Кроме того, при аферезе происходит потеря части тромбоцитов, число которых вскоре восстанавливается. Однако в целом процедура переносится легко. Данных об отдаленных вредных последствиях введения Г-КСФ нет, хотя этот вопрос постоянно изучается.

Итак, взятие стволовых клеток периферической крови имеет определенные преимущества по сравнению с забором костного мозга: нет необходимости в госпитализации донора и в анестезии, практически нет неприятных ощущений после взятия клеток, кровопотеря очень небольшая. Однако если для донора это безусловное благо, то с реципиентом ситуация не столь однозначна. Есть данные, что при использовании стволовых клеток периферической крови увеличивается частота такого осложнения, как хроническая реакция «трансплантат против хозяина» — примерно на 30% по сравнению с трансплантацией клеток костного мозга. Кроме того, при взятии костного мозга трансплантат содержит не только гемопоэтические стволовые клетки, но и клетки их окружения в костном мозге, что делает процесс приживления более «мягким» и естественным. Поэтому, например, специалисты Российской детской клинической больницы (г. Москва) чаще предпочитают трансплантировать клетки костного мозга, а не периферической крови, если донор и его близкие на это согласны.

Однако существуют случаи, когда способ взятия стволовых клеток заранее предопределен особенностями донора и реципиента. Так, если вес донора намного меньше веса реципиента (например, донором служит совсем маленький ребенок), то забрать у него достаточное количество костного мозга сложно, приходится применять аферез. Дополни-

тельные трудности возникают, когда донор и реципиент несовместимы по группам крови: в этом случае перед введением костный мозг приходится очищать от попавших в него эритроцитов периферической крови, а при такой очистке теряется и много стволовых клеток. Это значит, что исходного материала для трансплантации потребуется больше обычного, то есть процедура взятия трансплантата при недостаточном весе донора дополнительно затруднена. Возможно, в таком случае придется опять-таки использовать аферез периферической крови.

Встречаются и случаи, когда затруднено применение именно афереза. Так, иногда бывает, что в ходе нескольких процедур афереза не удастся собрать достаточное количество стволовых клеток и приходится использовать костный мозг. Аферез также неприменим при повышенной чувствительности донора к Г-КСФ, которая, впрочем, встречается редко.

Для аутологичной трансплантации аферез производится так же, как и для аллогенной. Введение Г-КСФ производят после химиотерапии, чтобы избежать загрязнения трансплантата опухолевыми клетками. Собранные клетки смешиваются с криоконсервантом, замораживаются и хранятся до момента аутотрансплантации.

## **Пуповинная кровь**

Трансплантация стволовых клеток пуповинной крови впервые была проведена около двадцати лет назад, но все же это относительно новый метод по сравнению с трансплантацией стволовых клеток костного мозга или периферической крови.

Возможность использования пуповинной крови для трансплантации объясняется тем, что во внутриутробном периоде гемопоэтические стволовые клетки плода переходят из его костного мозга в кровь и обратно. Поэтому кровь в плаценте и пуповине содержит довольно много гемопоэтических стволовых клеток. После рождения эту кровь можно собирать, сохранять и использовать.

Когда ребенок рождается, на пуповину надевается зажим (затем она перерезается). Кровь из пуповины и плаценты вливается в стерильный пакет. Конечно, это совершенно безопасно для матери и новорожденного, так как после родов пуповина и плацента уже не нужны.

Пакету с кровью присваивается номер, и позже он отдается в банк пуповинной крови для анализа, замораживания и длительного хранения. Анализ включает HLA-типирование (для определения совместимости с возможными реципиентами) и поиск возбудителей инфекций (ВИЧ, вирусы гепатитов). Кроме того, проверяется содержание стволо-

вых клеток: если таких клеток совсем мало и успешное применение этой пуповинной крови для будущей трансплантации маловероятно, то пакет можно использовать в исследовательских целях или просто уничтожить. После всех проверок кровь замораживают и хранят при очень низкой температуре (обычно это температура жидкого азота) для будущего использования. Если типирование больного показывает его совместимость с тем или иным образцом из банка пуповинной крови, то образец доставляют в трансплантационный центр, где размораживают и вводят пациенту.

Хранящаяся в банке пуповинная кровь, собранная из пуповины и плаценты после рождения одного ребенка, называется *единицей пуповинной крови*. Во многих случаях единица пуповинной крови содержит недостаточное количество стволовых клеток для конкретного реципиента — исходя из его возраста, веса и состояния. Если клеток недостаточно, процесс приживления замедляется. Поэтому сниженный иммунитет после трансплантации (стр. 36) у реципиентов стволовых клеток пуповинной крови зачастую сохраняется на 1—2 месяца дольше, чем у реципиентов костного мозга или клеток периферической крови. С другой стороны, риск осложнений, связанных с иммунной несовместимостью донора и реципиента, при использовании пуповинной крови в среднем ниже, чем при других видах трансплантаций, поэтому допустимо использование клеток от частично совместимого донора.

В России создание банков пуповинной крови только начинается. Тем не менее уже известны примеры успешных трансплантаций, произведенных с использованием образцов из этих банков. Кроме того, российские пациенты могут получить пуповинную кровь для трансплантации либо от собственных новорожденных братьев и сестер, либо (за плату) из зарубежных регистров.

## Процедура трансплантации

### Подготовка больного: кондиционирование

После принятия решения о трансплантации больной обязательно проходит полное обследование, включая лабораторные анализы, ЭКГ, УЗИ внутренних органов, оценку функции легких и т. п. Устанавливается центральный венозный катетер для ввода лекарств. Больного переводят в стерильную изолированную палату (бокс) отделения трансплантации. И

начинается обратный отсчет времени перед этой ответственной процедурой.

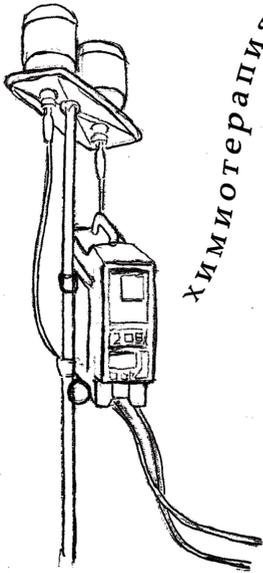
В течение нескольких дней перед введением гемопоэтических стволовых клеток больному проводится предварительная терапия — *кондиционирование*. Это слово происходит от латинского *conditio*, что означает «условие». Другими словами, кондиционирование — это создание в организме условий, при которых трансплантация станет возможна. Для этого больному вводят лекарства в соответствии с заранее выбранной схемой.

При злокачественных заболеваниях крови и костного мозга проводится химиотерапия очень высокими дозами препаратов (иногда в сочетании с облучением всего тела), чтобы к моменту трансплантации уничтожить остатки опухолевых клеток в организме. Собственно, в возможности провести такую терапию и заключается основной смысл процедуры ТКМ при онкологических заболеваниях: поскольку высокодозная химиотерапия носит *миелоаблативный* характер (то есть уничтожает клетки костного мозга, как больные, так и здоровые), то восстановить кроветворение можно только с помощью аутологичной или аллогенной ТКМ. И поэтому, если кондиционирование уже начато, то обратного пути нет: трансплантацию обязательно нужно произвести в назначенный срок.

Даже если аллогенная трансплантация проводится по поводу неонкологического заболевания (например, апластической анемии или генетических болезней), кондиционирование необходимо, чтобы создать «плацдарм» для приживания донорского костного мозга и уничтожить собственные лимфоциты реципиента. Тем самым снижается риск отторжения пересаженных клеток — минимизируется эффект «хозяин против трансплантата».

Отсюда ясно, почему кондиционирование должно быть проведено в полном объеме и почему нельзя пропускать прием каких бы то ни было лекарств. Если больной получит недостаточную дозу препаратов, то пораженный костный мозг полностью не уничтожится — а значит, повысится риск отторжения донорских клеток или рецидива после трансплантации.

Схемы кондиционирования перед ТКМ различаются в зависимости от типа заболевания, стадии (первичное заболевание, ремиссия, рецидив), вида трансплантации (аутологичная или аллогенная), возможных побочных эффектов и других факторов. Среди цитостатиков, чаще всего используемых при кондиционировании, можно назвать циклофосфамид, бусульфан, вепезид, цитозар и другие. Дозы лекарств рассчитывает врач в зависимости от веса и состояния больного, а также от других факторов.



химиотерапия

Как известно, препараты для химиотерапии токсичны и имеют тяжелые побочные эффекты, которые только усиливаются в случае применения этих лекарств в высоких дозах. Одни побочные эффекты проявляются после окончания кондиционирования (о чем будет подробно сказано ниже), а другие непосредственно в ходе этой подготовительной терапии. Так, в период кондиционирования больные часто страдают от тошноты и рвоты, и необходим прием противорвотных средств. Кроме того, возможны аллергические реакции на некоторые препараты, поэтому необходимо постоянно следить за состоянием больного и жизненно важными показателями, чтобы не пропустить такое опасное для жизни осложнение, как анафилактический шок.

При кондиционировании химиотерапия может применяться в сочетании с *облучением всего тела*. Суммарную дозу облучения больной получает частями, в течение нескольких дней. Такой подход называется *фракционированием* и позволяет легче переносить облучение; уменьшаются побочные эффекты, такие как поражение легких, тошнота и рвота.

Интенсивная лекарственная терапия обычно проводится в течение последней недели перед трансплантацией (точная продолжительность терапии зависит от выбранного режима кондиционирования).

Иногда перед аллогенной ТКМ пациенты получают менее интенсивное кондиционирование, которое не оказывает столь разрушительного действия на собственный костный мозг пациента. Такая трансплантация называется *немиелоаблативной* или *мини-трансплантацией* и будет подробно рассмотрена ниже (стр. 45).

### **Введение стволовых клеток**

Сама процедура ТКМ проста: суспензия, содержащая стволовые клетки, вводится в вену реципиенту. Ход введения не зависит от источника клеток — костный мозг, периферическая или пуповинная кровь. Оно похоже на простое переливание крови или ее компонентов (эритроцитов, тромбоцитов), но обязательно производится через венозный кате-

тер. Затем введенные клетки, двигаясь по кровотоку, сами находят себе «новый дом» — постепенно заселяют костный мозг.

День введения клеток в больницах обычно называют «днем 0». Перед трансплантацией, начиная с момента начала кондиционирования, ведется обратный отсчет дней («минус 6», «минус 5» и т. д.), а дни после трансплантации нумеруются как «плюс 1», «плюс 2» и т. д.

Перед введением трансплантата, то есть суспензии гемопоэтических стволовых клеток, может потребоваться его предварительная обработка. Так, если стволовые клетки взяты из костного мозга, то трансплантат пропускают через специальные фильтры для удаления фрагментов кости, частичек жира и больших скоплений клеток. Если у донора и реципиента разные группы крови, то, как уже говорилось, перед введением клеточной суспензии из нее может быть необходимо по возможности удалить эритроциты или, наоборот, плазму крови, в зависимости от конкретных групп.

При использовании донорских клеток сроки кондиционирования и взятия донорского материала (костного мозга или клеток периферической крови) подбирают так, чтобы к тому моменту, когда клетки будут доставлены в больницу, реципиент уже был готов их принять. Введение желательно произвести в течение 1–2 суток после взятия трансплантата. Например, если взятие стволовых клеток периферической крови проводится в той же клинике, что и трансплантация, то донорские клетки можно вводить реципиенту практически сразу после окончания афереза. Если же есть необходимость транспортировки клеток в другую клинику (а зачастую даже в другой город или страну), то используется охлаждение без замораживания и срочная доставка в специальном контейнере.

Если речь идет о трансплантате, который уже был предварительно заморожен, — например, собственные стволовые клетки больного при аутотрансплантации или образец из банка пуповинной крови при аллогенной трансплантации, — то трансплантат доставляют к нужному сроку, размораживают и вводят пациенту.

Вливание клеточной суспензии в вену обычно происходит в течение нескольких часов. Иногда при этом возникают побочные эффекты: повышение температуры тела, озноб, аллергические реакции, падение артериального давления, одышка. Кроме того, криоконсервант, содержащийся в замороженных и затем размороженных суспензиях стволовых клеток, тоже иногда может вызывать нежелательные реакции: головную боль, тошноту, прилив крови к лицу, одышку и др. Поэтому врачи постоянно контролируют состояние больного; при необходимости вливание можно на некоторое время прервать и потом возобновить после того, как удастся справиться с побочными эффектами.

## Ранний посттрансплантационный период

Самую большую сложность при ТКМ представляет ведение больного в первые недели после трансплантации, поскольку в этот период риск тяжелых осложнений особенно велик. Больной должен находиться под постоянным наблюдением врачей, в любую минуту готовых к борьбе с такими осложнениями. Критически важными считаются первые 100 дней со дня «0», хотя в более отдаленный период проблемы также нередки.

Большинство осложнений в ранние сроки после ТКМ связано с последствиями высокодозной химиотерапии или лучевой терапии, использованной при кондиционировании.

**Инфекции.** От момента трансплантации до первых признаков приживления трансплантированных стволовых клеток (появления собственных лейкоцитов в крови в количестве более 1000 на 1 микролитр) проходит обычно от двух до пяти недель.

Все это время функция костного мозга подавлена. В числе прочего это означает, что у пациента нет собственных лейкоцитов и он беззащитен перед инфекциями, которые могут вызываться бактериями, грибами, вирусами или простейшими. При этом опасность представляют и те возбудители, которые не вызывают серьезных заболеваний у здоровых людей, но атакуют пациентов с иммунодефицитом: грибы — дрожжевые (рода *Candida*) и плесневые (рода *Aspergillus*), простейшие — пневмоцисты и токсоплазмы, вирус простого герпеса и некоторые другие. Это так называемые *оппортунистические инфекции*. При нормальном содержании иммунных клеток в крови организм легко справляется с их возбудителями, но для пациента после трансплантации они смертельно опасны.

Ситуацию усугубляет повреждение кожи и слизистых оболочек вследствие интенсивной химиотерапии. В норме кожа и слизистые выполняют барьерную функцию, то есть препятствуют проникновению возбудителей инфекций в организм. После кондиционирования эта функция нарушается.

Чтобы снизить опасность инфекций, принимаются различные меры для обеспечения максимальной стерильности, о чем будет подробно рассказано в главе «Уход за больным в отделении трансплантации» (стр. 47). Пациент содержится в изолированном помещении (боксе) с воздушными фильтрами, все предметы дезинфицируются, соблюдается строгая диета, контакты с посетителями сводятся к минимуму. В то же время даже все эти меры не могут полностью гарантировать отсутствие инфекций: их возбудители могут находиться в организме самого больного (так называемый эндогенный путь заражения) и активизироваться после высокодозной химиотерапии. Поэтому в этот период больной получает

противогрибковые, противовирусные и антибактериальные препараты в профилактических и лечебных целях.

Если приживление произойдет успешно и костный мозг заработает, то через несколько недель после ТКМ в крови появится достаточное количество лейкоцитов для борьбы с инфекциями. После этого можно постепенно прекратить прием ряда лекарств и снизить требования к режиму стерильности.

**Побочные эффекты кондиционирования.** Как известно, химиотерапия поражает не только опухолевые клетки и костный мозг, но и любые быстро делящиеся клетки организма. В результате может нарушаться функция многих органов и систем, в первую очередь тех, которые были поражены каким-либо заболеванием еще до трансплантации. Часть побочных эффектов высокодозной химиотерапии проявляется непосредственно в ходе кондиционирования, но многие возникают уже после его окончания, то есть в раннем посттрансплантационном периоде.

Высокодозная химиотерапия почти всегда отражается на *слизистых оболочках*, особенно *желудочно-кишечного тракта*: ее последствия больной обычно ощущает уже на второй или третий день после трансплантации. Слизистые оболочки как будто обожжены и постепенно отторгаются; восстановление происходит лишь через несколько недель. Пациенты часто испытывают сильную боль. Во рту появляются язвочки — так называемый *стоматит*. Они мешают больному нормально есть и пить; порой даже приходится переходить на парентеральное (внутривенное) питание. Нередко наблюдаются тошнота, рвота, понос, приступообразная боль в животе, язвы прямой кишки или заднего прохода.

Многие режимы кондиционирования вызывают *выпадение волос*. Обычно это временный эффект, и рост волос возобновляется с прекращением приема лекарств. Возможно появление кожной *сыпи*, которую следует лечить, чтобы улучшить самочувствие пациента и предотвратить более серьезные осложнения.

В результате воздействия химиотерапии совместно с лучевой терапией могут возникнуть кровотечения, вызванные повреждением стенок *кровеносных сосудов*. Вещества, выделяемые в ходе иммунных реакций после трансплантации, нередко усиливают этот эффект. Из-за возникших дефектов сосудистых стенок жидкость выходит из сосудов в ткани, и возникают отеки. Для лечения этого осложнения можно использовать гормональные противовоспалительные средства.

При кондиционировании часто поражаются *легкие*, особенно если химиотерапия применяется совместно с облучением. Опасный побочный эффект — *интерстициальный пневмонит* (или пульмонит). Это вос-

палительная реакция в легких, не связанная с инфекцией. Пневмонит чреват серьезными последствиями и может возникнуть как через несколько дней после высокодозной химиотерапии, так и спустя несколько месяцев после лечения, даже после выписки из больницы. Поэтому если у пациента, перенесшего ТКМ, внезапно появляется одышка или кашель, нужно немедленно сообщить врачу. Для лечения интерстициального пневмонита используют специальные лекарства.

Химиотерапия и лучевая терапия могут вызывать поражение сосудов *печени* и их закупорку. Этот опасный побочный эффект, который может возникнуть через 10—14 дней после трансплантации, называется *вено-окклюзивной болезнью (ВОБ)* печени. Ее признаки — желтуха, увеличение печени, прибавка в весе, боли в животе и скопление жидкости в брюшной полости. Иногда пораженная печень перестает выводить из организма токсины, и возникают нарушения в работе головного мозга, проявляющиеся спутанностью сознания и сонливостью. Возможна почечная недостаточность. Для профилактики ВОБ назначают гепарин и другие препараты. Для лечения можно использовать переливания эритроцитарной массы, гемодиализ, мочегонные и некоторые другие препараты — например, дефибротид, применение которого при этом осложнении сейчас изучается. К сожалению, иногда все меры оказываются безуспешными и справиться с ВОБ не удается.

Многие химиотерапевтические препараты отрицательно действуют на *сердце*; в этом случае необходим прием кардиопротекторов. Возможно также поражение *центральной нервной системы, почек и мочевыводящих путей, глаз, половых органов*.

По этим причинам в ранний период после трансплантации необходимо постоянное пристальное наблюдение врачей: ведь в случае любых осложнений жизнь больного зависит от того, как быстро удастся принять меры по их устранению. Больного регулярно осматривают, проводят многочисленные исследования: клинические и биохимические анализы крови, анализы мочи, ЭКГ, посевы из носа и рта на присутствие возбудителей инфекций, посев на катетерные инфекции и многие другие.

**Панцитопения.** В период между кондиционированием и приживлением введенных стволовых клеток наблюдается глубокая панцитопения, то есть резкое снижение числа всех клеток крови. Уже говорилось о том, что недостаток лейкоцитов ведет к низкой сопротивляемости инфекциям, что требует соблюдения режима стерильности. Для восполнения дефицита других компонентов крови нужны их переливания — заместительная терапия. Так, для предотвращения кровотечений больным

необходимы переливания донорских тромбоцитов, причем во избежание осложнений клетки перед вливанием облучают. Для профилактики и лечения анемии проводят переливания предварительно отмытых эритроцитов. Однако переливания компонентов крови производятся строго по медицинским показаниям и с достаточно серьезными ограничениями, чтобы не спровоцировать отторжение трансплантата.

Грозным осложнением, которое возникает только при аллогенных ТКМ, является *реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ)*. Причины, профилактика и лечение РТПХ — вопросы настолько серьезные, что о них необходимо рассказать в отдельной главе.

## **Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ)**

### **Суть реакции**

Реакция «трансплантат против хозяина» (сокращенно РТПХ) — одно из наиболее частых осложнений аллогенной ТКМ. Считается, что РТПХ той или иной степени тяжести наблюдается приблизительно после 30—50% трансплантаций от родственных доноров и после 80% неродственных трансплантаций.

Суть РТПХ заключается в следующем. Как известно, иммунные клетки распознают «чужеродные» (генетически отличающиеся от них) клетки и атакуют их. Атаку со стороны иммунных клеток реципиента на вводимые донорские клетки (реакцию «хозяин против трансплантата») обычно удается предотвратить благодаря кондиционированию. Однако гораздо труднее справиться с атакой донорских клеток, прежде всего Т-лимфоцитов, на организм реципиента. Эту атаку и называют РТПХ.

Очевидно, в случае ауто трансплантации такого побочного эффекта нет, потому что нет чужеродных донорских клеток. РТПХ не развивается и в случае трансплантации от генетически идентичного близнеца, так как донор и реципиент имеют одинаковые гены. Однако любые различия в тканевых типах донора и реципиента (стр. 17) служат предпосылкой для возникновения РТПХ. В среднем, чем ниже степень совместимости, тем сильнее РТПХ. Именно поэтому трансплантация от частично совместимого донора более рискованна, чем от полностью совместимого. В то же время даже при полной совместимости по HLA-белкам РТПХ все же возможна; это доказывает, что иммунные различия определяются и какими-то дополнительными белками, не учитываемыми при HLA-типировании. По той же причине при использовании неродственного

донора вероятность РТПХ выше, чем в случае родственного донора с той же степенью совместимости: ведь у родственников чаще совпадают и эти дополнительные белки.

От чего еще зависят проявления РТПХ?

У пациентов среднего и тем более пожилого возраста эта реакция наблюдается чаще и протекает тяжелее, чем у детей и молодых больных; это одна из причин, определяющих меньшую успешность аллогенных трансплантаций у пожилых.

РТПХ отчасти зависит также от источника донорских клеток для трансплантации. Реже всего тяжелая РТПХ наблюдается при использовании пуповинной крови. Кроме того, как уже говорилось, стволовые клетки периферической крови в среднем чаще вызывают РТПХ, чем клетки костного мозга, и это нужно учитывать при наблюдении за больным после трансплантации.

РТПХ возникает после первых признаков приживания трансплантата, когда в крови появляются лимфоциты, произведенные донорским костным мозгом. Обычно это происходит через несколько недель после «дня 0». А прекращаются проявления РТПХ тогда, когда собственные клетки организма и донорские клетки «привыкают» друг к другу — возникает состояние *толерантности*.

По срокам появления различают острую и хроническую формы РТПХ.

### **Острая РТПХ**

Острая РТПХ начинается в течение первых 100 дней после трансплантации. В зависимости от того, какие именно ткани и органы подверглись атаке донорских лимфоцитов, она может характеризоваться следующими признаками:

- *Кожные* проявления: сыпь, жжение и покраснение кожи на ладонях и ступнях; позднее эти явления могут распространиться на все тело. Пораженная кожа покрывается волдырями, зудит и шелушится.
- *Желудочно-кишечные* проявления: тошнота, рвота, отсутствие аппетита, понос, резкие боли в животе.
- *Печеночные* проявления: увеличение печени, желтуха, изменения в биохимическом анализе крови.

Различают разные степени тяжести острой РТПХ: первая (легкая), вторая (умеренной тяжести), третья (тяжелая) и четвертая (опасная для жизни).

Врачи считают, что легкая или умеренная РТПХ при трансплантациях у онкологических больных более желательна, чем полное отсутствие

такой реакции. В самом деле, РТПХ означает, что лимфоциты донора действуют на организм реципиента — а значит, могут уничтожать и остаточные опухолевые клетки (эффект «трансплантат против лейкоза», стр. 43). Однако РТПХ 3—4 степени крайне тяжело переносится и смертельно опасна, а взять ее под контроль удается далеко не всегда. Лучше всего, если проявления РТПХ есть, но не представляют серьезной опасности для больного.

Поэтому при аллогенной трансплантации пациенту всегда даются лекарства для профилактики тяжелой РТПХ. Так как РТПХ имеет иммунную природу, то для ее предотвращения и лечения должны использоваться лекарства, подавляющие иммунитет, — так называемые *иммунодепрессанты*, или *иммуносупрессоры*. Эти же препараты, естественно, препятствуют и реакции отторжения трансплантата. Но в то же время их прием дополнительно увеличивает риск инфекционных осложнений. В течение всего периода приема иммунодепрессантов — а он может достигать 6—12 месяцев и более от момента трансплантации — пациенты должны принимать и антимикробные препараты.

Кроме лекарств, риск острой РТПХ снижают также более точное определение HLA-совместимости, удаление Т-лимфоцитов из трансплантата (стр. 43) и применение пуповинной крови в качестве источника донорских клеток.

Если острая РТПХ все же развивается, для облегчения состояния больному вводят высокие дозы гормонов (например, метилпреднизолона или преднизона) в сочетании с циклоспорином. В дополнение к такому стандартному лечению могут применяться новые методы, которые либо уже доступны, либо находятся в стадии клинических испытаний. В число новых препаратов входят, например, антитимоцитарный глобулин (АТГ), селлсепт, рапамун, програф и так называемые моноклональные антитела (зенапакс, ремикейд, кэмпас).

Разработка новых лекарств, раннее обнаружение РТПХ и более глубокое понимание ее сути позволили заметно снизить риск смерти и инвалидизации. Но, к сожалению, в наиболее тяжелых случаях острой РТПХ ни один из методов лечения до сих пор не эффективен.

### **Хроническая РТПХ**

Хроническая РТПХ начинается спустя более, чем 100 дней после трансплантации, иногда — через год или еще позже. Чаще это осложнение встречается у тех, кто перенес острую РТПХ, но может возникнуть и независимо. В среднем хроническая РТПХ возникает приблизительно у 30% больных после аллогенной ТКМ, причем чаще у взрослых, чем у

детей. Как и острая РТПХ, хроническая форма обусловлена иммунным конфликтом между клетками донора и реципиента. Фактически она похожа на аутоиммунное заболевание, при котором лимфоциты больного ведут себя агрессивно по отношению к его собственным органам и тканям.

Чаще всего встречаются кожные проявления: возникают сыпь, зуд, кожа становится сухой и жесткой, изменяется ее цвет, в тяжелых случаях происходит частичная отслойка кожи. При заживлении возникают рубцы, которые могут мешать сгибанию и разгибанию в суставах (например, пальцев). Поражение кожи иногда сопровождается облысением. На слизистых оболочках рта, пищевода и других органов могут возникнуть сухие участки, рубцы и язвы. Иногда нарушается нормальное выделение слез. У некоторых больных страдают легкие, вплоть до дыхательной недостаточности. Поражение печени в тяжелых случаях может проявляться в форме желтухи, а в более легких — обнаруживаться по биохимическим анализам крови.

Хроническая РТПХ, как и острая, может быть разной степени тяжести: от легкой с последующим улучшением до тяжелой, стойкой и даже ведущей к инвалидности. К сожалению, не всегда удается подобрать подходящие схемы лечения, хотя за последние годы достигнуты значительные успехи.

Основа терапии хронической РТПХ — введение иммуносупрессивных (то есть подавляющих иммунитет) препаратов и гормонов — глюкокортикоидов. Например, можно использовать комбинированную терапию циклоспорином и преднизолоном. Если ее недостаточно, то могут оказаться полезными другие препараты: зенапакс, ремикейд, селлсепт, програф, энбрел, мабтера и др. Дозы лекарств зависят от тяжести реакции и от того, был ли донор родственным или неродственным. При этом, однако, следует помнить, что прием иммуносупрессивных препаратов повышает риск инфекций.

Кроме того, в некоторых клиниках применяется так называемый экстракорпоральный фотоферез, при котором лейкоциты выделяют из крови, обрабатывают специальным реагентом и облучают ультрафиолетом, после чего снова вливают больному.

В случае хронической РТПХ необходим тщательный уход и наблюдение за состоянием кожи, глаз, рта, легких, а также половых органов. Важнейшую роль играют профилактика, обнаружение и лечение инфекций, возникновение которых на фоне подавленного иммунитета вполне вероятно. Так, может активизироваться цитомегаловирус (ЦМВ), который безопасен для здоровых людей, но может представлять угрозу для больных с РТПХ.

По мере улучшения состояния дозы лекарств постепенно снижают и в конце концов препараты отменяют. В случае успеха у реципиента со временем возникает *толерантность* к клеткам донора, то есть отсутствие иммунных реакций на эти клетки. Однако установление толерантности может занимать много времени, иногда до 2—3 лет.

### **Удаление Т-лимфоцитов**

Итак, острая (а иногда и хроническая) РТПХ нередко представляет угрозу для жизни больного. Поэтому при значительной степени несовместимости донора и реципиента — прежде всего при гаплоидентичных трансплантациях — врачи пытаются заранее снизить вероятность тяжелой РТПХ.

Так как основной причиной РТПХ является действие Т-лимфоцитов донора на организм реципиента, то можно попытаться ослабить эту реакцию путем частичного удаления Т-лимфоцитов из донорского костного мозга или из суспензии клеток периферической крови перед трансплантацией. Этот метод называется *деплецией Т-лимфоцитов* или просто Т-деплецией. Аналогичной цели можно достичь с помощью процедуры *позитивной селекции* (избирательного выделения) *стволовых клеток*, которая также заметно снижает число Т-лимфоцитов в трансплантате. Удаление Т-лимфоцитов, разумеется, не гарантирует, что РТПХ не разовьется, но все же снижает вероятность ее тяжелых последствий.

Трансплантологи, однако, обращают большое внимание на то, насколько уменьшается количество Т-лимфоцитов в ходе удаления этих клеток (или в ходе избирательного выделения стволовых клеток) и насколько в каждом случае эта процедура оправдана. Фактически деплеция производится только в некоторых случаях, обычно при гаплоидентичных ТКМ, поскольку Т-лимфоциты в трансплантате приносят и пользу: они помогают донорским стволовым клеткам приживаться и расти в костном мозге реципиента, а также могут атаковать оставшиеся опухолевые клетки, улучшая тем самым результаты лечения (эффект «трансплантат против лейкоза», см. следующий раздел). Таким образом, удаление Т-лимфоцитов из трансплантата играет двойную роль: оно снижает опасность тяжелой РТПХ, но повышает опасность рецидива и ухудшает приживание.

### **Эффект «трансплантат против лейкоза»**

Из вышесказанного ясно, что развитие такого опасного осложнения аллогенной трансплантации, как РТПХ, связано с донорскими лимфоцитами. Однако у РТПХ есть и положительный эффект: донорские

иммунные клетки помогают уничтожить оставшиеся в организме реципиента опухолевые клетки, дополняя действие кондиционирования (высокодозной химиотерапии, а в некоторых случаях и облучения) и снижая вероятность рецидива.

Очевидно, при аутологичной или сингенной трансплантации подобное явление, которое по аналогии с РТПХ можно назвать *реакцией «трансплантат против лейкоза»* или *«трансплантат против опухоли»* (РТПЛ или РТПО), отсутствует.

Благоприятный эффект РТПЛ (атака трансплантата на оставшиеся лейкозные клетки хозяина) зачастую рассматривают просто как «обратную сторону» опасного эффекта РТПХ (атаки трансплантата на здоровые клетки хозяина). В самом деле: и то, и другое зависит от активности донорских лимфоцитов в организме реципиента. При этом известно, что у больных, не имевших вообще никаких проявлений РТПХ после аллогенной трансплантации, риск рецидива из-за отсутствия РТПЛ выше, чем у тех, кто перенес острую или хроническую РТПХ. Однако исследователи считают, что РТПХ и РТПЛ имеют не совсем одинаковое происхождение, хотя часто и протекают параллельно. Действительно, Т-лимфоциты «отвечают» как за РТПХ, так и за РТПЛ, а вот другая разновидность иммунных клеток, так называемые НК-лимфоциты, может вызвать РТПЛ, не провоцируя при этом РТПХ. Этот факт используется врачами.

На РТПЛ основан такой метод терапии, как дополнительные вливания донорских лимфоцитов (обычно именно НК-клеток) пациентам, которым угрожает рецидив после аллогенной трансплантации. Иногда такие вливания позволяют остановить начинающийся рецидив при его раннем обнаружении и вновь достигнуть ремиссии.

Считается, что эффект РТПЛ наиболее существенен при лечении миелоидных лейкозов, особенно хронического миелобластного лейкоза (ХМЛ); у больных острым лимфобластным лейкозом этот эффект выражен слабее. Труднее ответить на вопрос о роли РТПЛ в случаях, когда аллогенная трансплантация применяется для лечения солидных опухолей. Судя по результатам исследований, величина такого эффекта сильно зависит от типа опухоли и для некоторых опухолей может быть близка к нулю.

Итак, РТПЛ в ряде случаев играет важнейшую роль, сравнимую с ролью кондиционирования. Поэтому в последние годы стало развиваться направление трансплантации, основанное в первую очередь именно на этом эффекте, а не на уничтожении максимального количества опухолевых клеток за счет высокодозной химиотерапии и облучения. Это направление описано в следующей главе.

## Немиелоаблативная трансплантация

Немиелоаблативной трансплантацией или «мини-трансплантацией» называют такую аллогенную ТКМ, при которой используется менее интенсивный по сравнению с обычным режим кондиционирования, а удаление большинства опухолевых клеток из костного мозга достигается за счет эффекта «трансплантат против лейкоза».

Иными словами, полного разрушения собственного костного мозга реципиента при мини-трансплантации не происходит (нет *миелоабляции*), что позволяет сильно сократить тяжелый и опасный период панцитопении после трансплантации. Однако химиотерапия при кондиционировании должна быть все же достаточна для того, чтобы подавить иммунную систему пациента (то есть произвести *иммуноабляцию*) и за счет этого позволить донорским клеткам прижиться и начать функционировать. Решающую роль здесь играет применение новых препаратов, прежде всего флударабина; может также использоваться лучевая терапия в низких дозах.

Интересная особенность немиелоаблативной трансплантации заключается в том, что клетки реципиента замещаются донорскими не сразу, а постепенно. Кровотворная и иммунная системы проходят через длительную стадию так называемого смешанного, или частичного *химеризма*, когда в крови и костном мозге больного сосуществуют два типа клеток: его собственные и клетки донора. Когда все клетки замещены донорскими, говорят о полном донорском химеризме; чтобы ускорить его наступление, могут применяться дополнительные вливания лимфоцитов от донора гемопоэтических стволовых клеток. Наступление полного донорского химеризма может занять несколько месяцев, и процесс его установления постоянно контролируется специальными анализами (*мониторинг химеризма*).

Донорские стволовые клетки, прижившись в костном мозге реципиента, вырабатывают клетки крови, включая лимфоциты. Последние атакуют оставшиеся опухолевые клетки реципиента (эффект РТПЛ).

Поскольку немиелоаблативная трансплантация носит более щадящий характер по сравнению с обычной ТКМ, то она может применяться у более широкого круга больных:

- у страдающих инфекциями, при которых длительное полное подавление костного мозга слишком опасно;
- у имеющих серьезные сопутствующие заболевания;
- у пожилых.

Однако интенсивность терапии кондиционирования при мини-трансплантации может сильно различаться: от очень низкой до почти стандартной. Существует и целый ряд режимов промежуточной интенсивности.

В мире уже произведено достаточное количество немиелоаблативных трансплантаций, чтобы можно было считать их перспективным методом лечения, особенно для тех пациентов, которым по состоянию здоровья или по возрасту не рекомендована обычная ТКМ. В частности, такой метод достаточно эффективен при лечении ряда медленно прогрессирующих онкологических заболеваний, таких как хронический миелоидный лейкоз, некоторые лимфомы и миеломы. Рассматривается и возможность его применения для лечения определенных разновидностей солидных опухолей. Однако так как мини-трансплантация начала использоваться сравнительно недавно, ее преимущества и недостатки полностью не изучены. В частности, пока недостаточно данных о длительной выживаемости таких пациентов, поэтому невозможно надежное сравнение с долгосрочным эффектом обычных трансплантаций и с эффектом лечения без применения трансплантации вообще.

Как и в случае обычных аллогенных трансплантаций, серьезным побочным эффектом при немиелоаблативной трансплантации может стать РТПХ.

## **Клинические испытания**

Больным, получающим ТКМ, на том или ином этапе лечения может быть предложено участие в клинических испытаниях. Клиническим испытанием называют исследование, которое производят врачи и ученые с целью найти более совершенные методы лечения и ухода за больными, увеличить выживаемость, повысить продолжительность и качество жизни. Развитие медицины во многом зависит от результатов клинических испытаний новых методов лечения и их комбинаций.

Многие исследования направлены на улучшение результатов ТКМ. В одних клинических испытаниях изучаются способы борьбы с осложнениями трансплантации, в других — новые подходы к самой процедуре ТКМ, такие как использование уникальных комбинаций химиотерапевтических препаратов или способов обработки трансплантата. Исследуют также зависимость доли успешных трансплантаций от конкретного источника стволовых клеток (костный мозг, периферическая кровь, пуповинная кровь).

Иногда клинические испытания дают их участникам дополнительные шансы на излечение, так как при этом используются самые передовые методы лечения, недоступные пока большинству больных. С другой стороны, такие методы хуже изучены, а результаты менее предсказуемы. Бывает и так, что исследования могут принести пользу не самим участникам, а только будущим пациентам.

Для участия в клинических испытаниях необходимо письменное согласие больного и тщательное сопоставление риска и возможной пользы в каждом конкретном случае. Врачи обязаны предоставлять пациентам полную и объективную информацию.

## **Уход за больным в отделении трансплантации**

### **Общие вопросы**

В разных трансплантационных отделениях и центрах вопросы ухода за больными детьми решаются по-разному. И у каждого из этих решений есть свои плюсы и минусы.

Так, на Западе во многих отделениях трансплантации за больными ухаживают профессионалы. Родители только приходят на какое-то время пообщаться с ребенком, например, через окошко бокса. Это физически, а зачастую и психологически легче для родителей, потому что не все матери и отцы способны постоянно находиться рядом со страдающим ребенком. Это безопаснее, так как профессионалы четко знают правила ухода и гигиены и не нарушают их. Но это может быть очень тяжело для ребенка, особенно маленького, которому так нужно постоянное родительское внимание.

В российских больницах уход за ребенком осуществляют родители. С одной стороны, это вынужденная мера, так как для обеспечения каждому пациенту профессионального ухода у нас просто не хватает среднего и младшего медицинского персонала. С другой стороны, очевидно, что родительская забота обычно благоприятно сказывается на эмоциональном состоянии ребенка.

Но пребывание в отделении трансплантации требует неукоснительного соблюдения требований врачей и очень строгих гигиенических норм, без которых выздоровление невозможно. Поэтому родителей, ухаживающих за ребенком, обязательно инструктируют по поводу ухода за ребенком, приготовления пищи, соблюдения чистоты и т. п.

Как уже было сказано, в течение некоторого времени после ТКМ резко снижен иммунитет — сильнее, чем, например, при СПИДе. Многие микробы, вирусы, грибы, в том числе практически безвредные для обычного человека, становятся смертельно опасными для больного. Поэтому весь режим пребывания в боксе отделения ТКМ должен быть направлен на достижение *максимальной стерильности*. Стерильными должны быть и предметы вокруг больного, и воздух в боксе, и пища. И отвечают за это в первую очередь родители, ухаживающие за ребенком.

Однако после устной беседы родители не всегда способны полностью воспринять и запомнить всю необходимую информацию; многие по незнанию совершают ошибки. Поэтому мы очень надеемся, что чтение этого раздела нашей книжки поможет им усвоить наиболее важные моменты, касающиеся ухода и лечения. А дополнительные вопросы, которые обязательно возникнут, можно будет задать врачам.

Кроме того, следует знать, что в разных больницах могут выдвигаться разные требования к уходу за ребенком, в том числе к питанию. Такие требования могут быть более или менее строгими. Это связано не только с личными предпочтениями врачей данного отделения трансплантации, но и с объективными причинами. То, что является нормой в одних обстоятельствах, может быть опасно в других. Таким образом, в каждой клинике необходимо соблюдать именно те требования, которые выдвигает ее персонал. В этом разделе мы описываем нормы, принятые в отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы (г. Москва).

Напоследок нужно сказать о медицинском контроле за состоянием ребенка в боксе отделения трансплантации. Следует понимать, что последние дни перед трансплантацией и первые недели после нее — критически важный период, когда необходимо постоянно контролировать все показатели жизнедеятельности, чтобы в случае ухудшения принять срочные меры. Ежедневно берут кровь на анализ, по несколько раз в день измеряют температуру тела и артериальное давление, контролируют баланс жидкости («сколько выпито и сколько выделено с мочой») и вес ребенка. Регулярно делают анализы мочи и кала, место установки катетера проверяют на присутствие возбудителей инфекций. Многие из этих действий, разумеется, могут производиться только медицинскими работниками. Но в осуществлении некоторых процедур — таких как измерение баланса жидкости, взвешивание ребенка и т. п. — могут и должны принимать участие родители. Родители должны также строго следить за тем, чтобы ребенок вовремя и в полном объеме принимал все назначенные лекарства. Любые отклонения от предписанной врачом схемы лечения смертельно опасны.

## Дезинфекция бокса и предметов в нем

Как было указано выше, обстановка в больничном боксе, где лежит больной после трансплантации, должна быть максимально стерильной. А стерильность достигается при помощи средств дезинфекции и автоклавирования (то есть воздействия высокого давления и температуры). Соответственно, дезинфекцию или температурную обработку должны пройти все предметы, которые находятся в боксе.



Для дезинфекции могут использоваться различные средства, включая обычный спирт. Но просто протереть предмет спиртом недостаточно. Например, перед тем как внести в бокс бутылочку, после протирания спиртом ее нужно на определенное время поместить в раствор дезинфицирующего средства. Даже электронные игры и мобильный телефон нужно не просто протереть, а на некоторое время завернуть в салфетку, пропитанную спиртосодержащим раствором. У игрушек следует протереть и внутренние части — на случай, если корпус развалится. Запрещено вносить в бокс предметы, которые

нельзя достаточно тщательно продезинфицировать, — например, мягкие игрушки, деревянные предметы (включая карандаши), пластик, многие виды красок, старые или пыльные книги. Ни в коем случае нельзя приносить какие бы то ни было цветы и растения. Предметы из металла, пластмассы и стекла, напротив, обычно дезинфицируются без особых проблем.

Мать должна регулярно мыть бокс ребенка дезинфицирующим раствором согласно инструкции. Моются не только предметы в боксе, но и стены бокса, и пол. Но поскольку пол в любом случае будет считаться нестерильным, то любые предметы, упавшие на пол, в обязательном порядке отсылаются на повторную стерилизацию. Никакие предметы ухода или части медицинского оборудования, включая трубки приборов, не должны даже касаться пола. Ни сам ребенок, ни его мать не должны во время пребывания в боксе ничего поднимать с пола: после того как мать дотронулась до пола или предметов, находящихся на нем, она уже не может дотрагиваться до ребенка. Выходя из бокса, она просто уносит

упавшие предметы с собой на стерилизацию. Однако и бросать на пол что-либо ненужное тоже нельзя: все использованные памперсы или испачканные салфетки должны складываться в специальные пакеты или другие емкости. Разумеется, запрещены ходьба босиком и любые игры на полу.

Одна из основных проблем — чистота дверных ручек, поскольку именно на них часто накапливаются возбудители инфекций. Необходимо как можно чаще обрабатывать наружные и внутренние ручки дверей, ведущих в бокс, дезинфицирующим средством. Чтобы избежать передачи инфекций внутри больницы, нельзя трогать дверные ручки общих помещений рукой в той же перчатке, которой мама подмывала ребенка или меняла ему белье; надо снять перчатку и взяться за ручку чистой рукой.

Постельное белье ребенка стерилизуется и регулярно меняется.

Нужно соблюдать особые меры предосторожности, если у ребенка частый жидкий стул. Судно можно выносить из бокса только в закрытом виде; запрещается ходить с судном из бокса в санитарную комнату и обратно, поскольку после нее оно уже нестерильно. Пока судно находится в боксе, оно закрывается крафт-бумагой (прочной упаковочной бумагой), выносится из бокса каждые шесть часов, после чего стерилизуется.

## **Личная гигиена**

Во время пребывания ребенка в боксе отделения трансплантации мытье в ванне или душе недопустимо. Необходимо обтирать тело ребенка салфетками или ватными дисками, смоченными специальной «детской» водой из аптеки. Так как одной салфетки на все тело недостаточно, каждую часть тела нужно протирать отдельной салфеткой или диском. Для дезинфекции можно добавить в воду чуть-чуть бетадина (до слабо-желтого цвета, но не крепче, чтобы не пересушить кожу), однако при сухой коже лучше протирать тело просто водой. Кожные складки на шее, под мышками, в паху и других областях (такие складки чаще бывают у полных детей) во избежание опрелостей нужно дополнительно обрабатывать мазями — например, бепантеном. Сухую кожу смазывают детским или увлажняющим кремом, но во избежание заражения спорами грибов надо проследить, чтобы этот крем не содержал частичек растений или минералов. При возникновении РТПХ используют специальные мази; в случае необходимости их назначают врачи. Разумеется, мыть и обрабатывать кожу ребенка нужно до начала мытья бокса и предметов в нем.

Отдельный вопрос — уход за промежностью и областью заднего прохода, то есть за теми местами, которые чаще всего мокнули и пачкаются и могут стать входными воротами инфекции. Каждый раз после опорожнения кишечника нужно промокнуть ребенку промежность ватными салфетками, смоченными в растворе бетадина; раствор должен быть достаточно разбавленным, чтобы не обжечь кожу и слизистые оболочки. Можно использовать также детские влажные салфетки (Pampers, Huggies и другие марки). Девочек вытирают только в направлении спереди назад, чтобы избежать загрязнения половых органов. После очистки остается просушить промежность и густо наложить мазь — обычно это смесь антибактериальной и противогрибковой мазей, но в особых случаях врач может дать другие указания.

Еще одна проблема — чистка зубов. Пока у ребенка очень низкий уровень тромбоцитов, чистить зубы щеткой опасно: могут возникнуть кровотечения из десен. Но после каждого приема пищи нужно тщательно полоскать рот чистой питьевой водой.

### **Вдыхаемый воздух**

Хотя ребенок находится в изолированном боксе, нельзя полностью исключить попадание в воздух бактерий, вирусов и грибов.

Особенно частое и грозное осложнение, связанное с присутствием микроорганизмов в воздухе и на предметах, — это *аспергиллез*, вызываемый плесневыми грибами рода *Aspergillus*. Их споры (то есть устойчивые формы) очень распространены: они живут на земле, на растениях, в строительных материалах, в пище, на различных предметах. Для здорового человека эти микроорганизмы безопасны, но, попав в легкие больного с резко сниженным иммунитетом, могут через некоторое время вызвать тяжелейшее осложнение.

Рассмотрим только один пример. Во время ремонтных работ в помещении образуется облако цементной пыли, мельчайшие частички которой остаются в воздухе до нескольких месяцев. А где цементная пыль, там и споры грибов. Поэтому с ремонтом в помещениях, где будут находиться больные после ТКМ, необходимо соблюдать осторожность. Однако опасны и неотремонтированные помещения: трещины, щели, отсыревшие участки также служат прекрасной питательной средой для грибов.

Какое-то количество спор грибов всегда присутствует на пылинках и каплях в окружающем воздухе. Это значит, что после высокодозной химиотерапии пациенты должны носить респираторы или маски, которые будут задерживать пылинки и капельки — носители опасных микро-

организмов. Может использоваться маска с HEPA-фильтром (высокоэффективный фильтр, задерживающий даже очень мелкие частицы пыли) или иная, но только не обычная марлевая повязка.

Находясь в боксе, ребенок должен всё время носить респиратор, пока врач не разрешит его снять, руководствуясь результатами анализов (появление в крови собственных лейкоцитов, то есть начало восстановления иммунитета). Даже после выписки из отделения трансплантации ребенок некоторое время должен носить респиратор, поскольку для него все еще опасна пыль на улице, в транспорте и в доме. Дышать свежим воздухом без респиратора можно только после получения разрешения врача, в подходящую погоду, в местности, где мало пыли и нет цветущих деревьев.

Разумеется, время от времени маску или респиратор надо менять, потому что там скапливаются микробы. Если у ребенка слюнотечение или есть выделения из носа, то маска загрязняется еще быстрее. Но респиратор — достаточно дорогая вещь, и часто менять его накладно, а стерилизовать сложно, поскольку пластмассовые элементы плавятся при нагревании. Значит, в этом случае лучше пользоваться маской с фильтром, меняя ее каждый день.

### **Родители и посетители в боксе отделения трансплантации**

Помимо врачей и медсестер, в боксе обычно находится и ухаживающая за ребенком мать (реже — кто-то другой из родственников). Но она, помимо бокса, бывает и в других местах — как же сделать так, чтобы вместе с ней в бокс не попали опасные бактерии, вирусы и грибы?

Для этого необходимо выполнять целый ряд гигиенических требований.

- Взрослые во время ухода за ребенком также должны носить маску и следить за ее чистотой. Пластмассовые части следует ежедневно протирать, а фильтры менять согласно инструкции. Дотрагиваться до маски, находясь в боксе, можно только через чистую салфетку, чтобы не запачкать перчатки.

- Одежда должна быть чистой, хлопчатобумажной. Ее нужно каждый день стирать и проглаживать горячим утюгом. Обязательны также хлопчатобумажные носки. Синтетика и шерсть недопустимы, так как притягивают к себе пылевые частицы. Надеть халат поверх обычной одежды недостаточно! Недопустимо также, чтобы мать заходила в бокс в той же одежде, в которой перед этим готовила, спала или мыла посуду, не говоря уже о курении. Желательно иметь комплект чистой, проглаженной одежды, которая будет надеваться только перед входом в бокс, а пос-

ле выхода сразу же сниматься и укладываться в пакет. Уже в боксе поверх этой одежды надевается стерильный халат.

- На голову надо надеть шапочку, обязательно убрав под нее все волосы. Если ребенок может дотронуться до головы родителя, то маску и шапочку надо стерилизовать. И нельзя допускать, чтобы ребенок дотрагивался до открытых участков кожи родителя (шея и т. д.), поскольку они нестерильны.

- Взрослый, ухаживающий за ребенком в боксе, должен ежедневно принимать душ; ногти должны быть коротко острижены, без лака. При заходе в бокс нужно снять все украшения и часы.

- Особенное внимание уделяется чистоте рук, так как именно руками взрослый дотрагивается до ребенка и берется за все предметы в боксе. Порядок обработки рук может быть таким. Разорвав бумагу на упаковке со стерильными перчатками, родитель дважды моет руки по локоть жидким мылом, открывая и закрывая кран и нажимая на кнопку только локтем. Затем руки вытирают сухой салфеткой,

обрабатывают спиртом и еще раз вытирают салфеткой. Открывают (через салфетку или локтем) дверь бокса, заходят, закрывают дверь, надевают халат и затем перчатки. Руки нужно время от времени дезинфицировать и во время пребывания в боксе или палате.

Если ребенок младше трех лет и ему страшно оставаться одному, то в отделении трансплантации костного мозга РДКБ допускается, чтобы мать спала в его боксе. При этом, однако, она должна все равно находиться в маске и перчатках, а подходя к ребенку ночью, должна перчатки поменять, так как во сне она могла дотронуться руками до нестерильных частей тела.

Из соображений стерильности очень строго ограничиваются посещения бокса любыми другими людьми, кроме родителя, ухаживающего за ребенком. Приехавшие родственники, помощники-волонтеры, даже,



возможно, знаменитости, посетившие больницу, — всех этих людей больному будет приятно видеть, но контакты с ними следует отложить до конца того критического периода, пока у ребенка не начнет восстанавливаться иммунитет.

Когда состояние больного немного улучшится, некоторые посещения могут быть разрешены, но только врачом и только при условии строгого соблюдения всех указанных выше гигиенических правил. Разумеется, если у посетителя есть любая инфекция, даже небольшая простуда, то его присутствие в боксе недопустимо — он может заразить и самого ребенка, и ухаживающего за ним родителя. Визиты несовершеннолетних детей в отделение трансплантации строго запрещены!

Не приветствуются общение с посетителями и передача любых предметов через окно бокса. Окно вообще должно быть закрыто во избежание инфекций. Хотя струя воздуха направлена из бокса наружу, передача микроорганизмов все равно возможна.

## Питание

Для успеха трансплантации очень важно правильное питание в ходе подготовительной химиотерапии и в первые недели после трансплантации. Поскольку именно родители в это время являются главными диетологами своих детей, им необходимо знать, что можно и что нельзя есть ребенку в это время.

Уже неоднократно говорилось, что в ранний посттрансплантационный период ребенок очень восприимчив к инфекциям. А «входными воротами» инфекции чаще всего становится желудочно-кишечный тракт. Значит, пища должна быть стерильной, то есть не должна содержать живых микроорганизмов. Но поскольку полную стерильность обеспечить практически невозможно, то обычно говорят о *строгой низкобактериальной диете*, то есть о питании продуктами, содержащими как можно меньше бактерий или спор грибов. Если опасные бактерии или грибы попадут в организм ребенка в очень небольшом количестве, то он скорее всего сможет с ними справиться, но чем больше их количество, тем больше и опасность развития инфекции.

Многие родители считают, что готовые покупные продукты в вакуумной упаковке уже сами по себе безопасны и стерильны. Это большая ошибка. Ведь при фабричном производстве микроорганизмы могут попасть в пищу и через работников фабрики (которые вряд ли работают в стерильных перчатках, масках и шапочках), и через животных — мух, тараканов, крыс. В то же время некоторые микроорганизмы могут оставаться жизнеспособными в течение многих месяцев или даже лет. Для здоро-

вого человека они, как правило, не слишком опасны, но для ребенка с подорванным иммунитетом представляют угрозу. Поэтому задача родителей — кормить ребенка едой собственного приготовления, это гораздо безопаснее, да и полезнее.

Из соображений стерильности вся еда в холодильнике должна храниться в двух пакетах (поскольку один может порваться), а во время приготовления пищи ее термообработка в скороварке или в духовке должна продолжаться не менее часа. Никакая приготовленная еда или открытая упаковка не должны храниться больше двенадцати часов. Разрешенные и запрещенные продукты подробно обсуждаются ниже.

Из соображений стерильности категорически запрещается вносить в бокс еду, которую будут есть сами родители.

Помимо соблюдения стерильности, есть еще одна серьезная проблема — *нежелание ребенка принимать пищу*. Ведь в результате химиотерапии часто возникают тошнота и рвота. У некоторых детей нарушается восприятие вкуса пищи, он кажется каким-то «неправильным». Кроме того, после высокодозной химиотерапии возникают сильные боли, связанные с поражением слизистых оболочек рта и пищевода. Некоторые клиники в таких обстоятельствах рекомендуют перейти на питание через зонд или даже на парентеральное (внутривенное) питание. В других клиниках врачи все же считают, что питание должно быть по возможности естественным, так как постановка зонда психологически и физически тяжела для ребенка.

Однако в любом случае нельзя давать ребенку голодать. Даже если ребенок испытывает боли, тошноту и говорит, что совсем ничего не может съесть, нужно постараться уговорить его проглотить хотя бы ложку супа или пюре, глоток отвара или другого питья. Дело в том, что через трое суток полного голодания начинают отмирать ворсинки на внутренней поверхности кишечника; в результате легко происходит инфицирование, которое может спровоцировать атаку донорских лейкоцитов на этот участок и развитие РТПХ.

Далее, среди последствий химиотерапии обычно встречаются гастрит и энтероколит, то есть воспаление слизистой оболочки желудка или кишечника. Чтобы не усугублять эти побочные эффекты, пища должна быть *легкоусвояемой, по возможности однородной*, без комков и жестких кусочков. Если крупный кусок попадает в желудочно-кишечный тракт, он будет плохо перевариваться, начнутся гнилостные процессы, может возникнуть воспаление, которое опять-таки провоцирует опасное осложнение — РТПХ.

Для профилактики расстройств пищеварения назначают ферменты — например, креон. Количество препарата рассчитывают исходя из

количества съеденного: если после одной тарелки еды ребенок принимает капсулу креона на 10 тысяч единиц, то при съедании меньшего количества капсула разделяется и дается соответствующая доля ее содержания.

Строгая диета соблюдается как минимум до тех пор, пока у ребенка не появятся собственные лейкоциты в количестве 1—2 тысячи на 1 микролитр, но на всякий случай желательно подождать еще хотя бы неделю или две. Если в остальном все в порядке, то требования к стерильности можно постепенно и осторожно снижать.

Итак, какие же виды еды и питья разрешены ребенку, находящемуся в боксе отделения трансплантации, а какие запрещены? Мы рассмотрим правила, принятые в отделении трансплантации костного мозга РДКБ. В других больницах они могут отличаться в деталях, но общие принципы те же.

**Вода** — *нельзя* употреблять водопроводную воду и воду из природных источников из-за ее недостаточной чистоты, а также минеральные воды типа Bon Aqua или Aqua Minerale из-за опасности купить поддельный продукт с плохой очисткой. Для приготовления супов и каш (но не для питья) *можно* использовать питьевую воду, продающуюся в пятилитровых канистрах. Для питья же *должна* применяться бутилированная вода для грудных детей, купленная в аптеке. Этот продукт хорошо очищен, его можно употреблять без кипячения. Использование чайников, кстати, вообще не рекомендуется, так как в накипи чайника могут жить микроорганизмы, устойчивые к кипячению.

**Хлебобулочные изделия** — *исключаются* хлеб, бисквиты, чипсы, крекеры, домашняя выпечка и тем более изделия из покупного теста, так как мука, используемая для выпечки, может содержать споры грибов. В то же время *неплохо себя зарекомендовало* детское печенье Heinz, которое легко растворяется в слюне и не царапает слизистые оболочки. *Допустимы* долгохранящиеся макаронны.

**Каша** — *можно* употреблять рисовую или гречневую. Крупу перед варкой следует перебрать и дважды промыть. Из-за опасности присутствия спор грибов *не рекомендуются* мелкие крупы: пшено, манная, «Геркулес».

**Мясо** — *можно* употреблять легкоусвояемые виды мяса (например, телятину с обрезанными краями, белое куриное мясо без кожи, индейку), причем не кусками, а в составе рагу или изделий из рубленого мяса — котлет, фрикаделек. Мясорубку перед использованием следует тщательно вымыть, обработать и обдать кипятком. Чтобы не готовить ежедневно, можно сформировать фрикадельки, заморозить в двух пакетах и затем

использовать, размораживая порциями в течение недели. Допускается также запекание мяса в алюминиевой фольге при 250°C или варка в скороварке; в обоих случаях термообработка должна продолжаться не менее часа.

**Рыба** *нежелательна* из-за трудности удаления костей и возможности инфицирования. В случае приготовления рыбы правила стерильности должны быть такими же, как и для мяса: полное удаление кожи и костей, тщательная температурная обработка. Соленую и копченую рыбу есть *нельзя*.



**Морепродукты** *запрещаются*.  
**Яйца** — *только* вареные в течение 50 минут. *Не допускаются* яйца всмятку или «в мешочек», омлеты, майонез.

**Консервы** — *допускаются* только специальные консервы для детского питания (мясные, овощные, фруктовые), если они не содержат специй. Следует использовать баночки, которые открываются вручную, а не консервным ножом.

**Масло** — до начала термообработки в приготавливаемые блюда

можно добавить пастеризованное растительное масло.

**Молоко** — *только* стерилизованное детское молоко («Агуша» и т. п.), дополнительно прокипяченное. При приготовлении каш его можно наполовину разбавлять водой. В случае рвоты или поноса молоко следует исключить. Кисломолочные напитки, творог и изделия из него, натуральные сыры, «живые» йогурты, муссы, кремы, мороженое *запрещаются!*

**Овощи** — *можно* готовить супы, пюре, рагу из тщательно вымытых, полностью очищенных и, разумеется, не подпорченных овощей. Печеные овощи без кожицы также допустимы. Варка или запекание должны продолжаться не меньше часа. Можно использовать картофель с тщательно удаленными «глазками», капустную кочерыжку, морковь, свеклу, репчатый (не зеленый!) лук. Из таких овощей, как кабачки и баклажаны, следует удалить все семена. Категорически *нельзя* употреблять никакие сырые овощи, в том числе в составе салатов!

**Фрукты** — *разрешены* яблоки, груши и бананы без признаков порчи, запеченные в течение часа в трех слоях фольги. У яблока и груши следует перед запеканием удалить сердцевину, добавить сахар по вкусу и

потом есть без кожуры. Допустимы пастеризованные компоты и джемы. *Нельзя* употреблять никакие сырые фрукты, ягоды и сухофрукты!

**Магазинные полуфабрикаты, еда быстрого приготовления, колбасные изделия, ветчина, копчености, паштеты запрещаются** из-за опасности аспергиллеза и листериоза.

**Орехи, семечки, шоколад, конфеты, мед, ягодное варенье, перец и другие специи, соленья, маринады, зелень, травы строго запрещены** из-за вероятного присутствия спор грибов.

Теперь несколько слов о напитках.

**Отвары** — морковный или морковно-рисовый отвар не просто разрешается, а *рекомендуется*, так как вещества, содержащиеся в морковном отваре, предотвращают проникновение инфекций через желудочно-кишечный тракт. Морковно-рисовый отвар (например, фирмы Hipp) является известным средством от поноса у малышей.

**Соки** — *разрешаются* только *соки для детского питания* (марки «Агуша», «Фрутоняня» и т. п.), поскольку их кислотность отличается от кислотности «взрослых» соков. Открытая бутылка не должна храниться более 12 часов.

**Кисели** — *не рекомендуются*, так как вопрос о безопасности порошкового крахмала не вполне ясен.

**Компоты** — разрешаются *только* из тщательно очищенных фруктов (яблоки, груши) с полностью удаленными кожицей и сердцевинкой. Компоты из сухофруктов употреблять *нельзя* из-за вероятного присутствия спор грибов. Использовать ягоды и некоторые фрукты (например, персики) также не рекомендуется, так как их трудно тщательно очистить.

**Чай, кофе, какао исключаются** из-за отрицательного воздействия на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, а листовый чай также из-за возможного присутствия спор грибов.

**Спрайт, кока-кола, фанта и другие газированные безалкогольные напитки запрещены** из-за раздражающего действия на слизистые оболочки и нестерильности.

**Гранулированные растворимые напитки (сладкие чай с добавками и т. п.) запрещены** из-за возможного присутствия спор грибов.

Разумеется, учесть все существующие продукты в кратком списке невозможно. Поэтому, если у вас возникнут вопросы, обращайтесь к лечащему врачу. До получения его ответа недопустимо давать ребенку новые блюда, в безопасности которых вы полностью не уверены.

## Дальнейшее восстановление и возможные трудности

После успешной трансплантации, когда уже не нужно непрерывное внимательное наблюдение за состоянием больного, его можно выписать из больницы. Единого для всех срока выписки нет, так как скорость восстановления нормального кроветворения и тяжесть осложнений, прежде всего РТПХ, бывают очень разными.

Перечислим некоторые необходимые условия выписки из больницы:

- Костный мозг пациента производит достаточное количество здоровых эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов.
- В данный момент нет тяжелых осложнений.
- Самочувствие удовлетворительное, температура тела нормальная.
- Язвы в ротовой полости исчезли или уменьшились, больной способен нормально есть и пить, нет рвоты и поноса.

К сожалению, у пациентов, перенесших ТКМ (особенно аллогенную), через некоторое время после выписки из больницы может возникнуть необходимость в повторной госпитализации. Среди проблем, требующих стационарного лечения, могут быть инфекции или обострение РТПХ.

После выписки из больницы ребенок восстанавливается в домашних условиях. Перед выпиской больного и членов семьи обязательно инструктируют по поводу того, какой уход нужен дома, какие симптомы (повышение температуры тела, боль, кишечные расстройства и дыхательные нарушения) требуют немедленного обращения к врачу — и, возможно, срочной госпитализации. Кроме того, даже при нормальном самочувствии необходимы регулярные, поначалу очень частые плановые проверки больного онкологом или гематологом по месту жительства, причем эти врачи должны быть информированы обо всех рекомендациях трансплантологов по поводу контроля за состояни-



ем ребенка. Очень желательны периодические обследования именно в том медицинском учреждении, где была проведена трансплантация.

Длительные уход и наблюдение нужны как после аутотрансплантации, так и после аллогенной трансплантации. В целом, однако, период восстановления после ауто-ТКМ короче, чем после алло-ТКМ, и сопряжен с меньшим количеством возможных осложнений и ограничений.

После аллогенной трансплантации практически полная нормализация анализов крови и иммунитета происходит в среднем через 6—12 месяцев. Однако в течение этих месяцев ребенок подвержен повышенному риску инфекций. Этот риск усугубляется приемом иммуносупрессивных препаратов (которые, напомним, используются для лечения и профилактики РТПХ), а также возможным поражением селезенки в результате химиотерапии, из-за чего ухудшается ее иммунная функция.

Поэтому, чтобы избежать опасных инфекций, необходимо строго выполнять все рекомендации врачей-трансплантологов, касающиеся встреч с другими людьми, приема пищи, ношения маски и т. п. Так, следует избегать не только контактов с инфекционными больными, но даже с людьми, которые недавно контактировали с такими больными, а также с детьми, которые недавно получили прививки живыми вакцинами. Сам же ребенок может получать профилактические прививки против различных инфекций, как правило, через год после ТКМ, причем график прививок следует обсудить с врачом-трансплантологом.



Во избежание инфекций первое время после трансплантации ребенку не следует ходить в детский сад или школу, ездить в общественном транспорте и посещать любые места массового скопления людей. Во время контрольных посещений клиники нужно надевать защитную маску. Необходимо избегать контактов с любыми животными. Дома не должно быть растений и срезанных цветов. Детям категорически запрещаются игры с песком или землей, даже прикосновение к почве в цветочном горшке может быть опасным.

Очень важен профилактический прием антибактериальных препаратов, таких как амоксициллин или биосептол. В некоторых случаях их необходимо принимать еще долгое вре-

мя после отмены иммуносупрессивной терапии — скажем, в течение пяти лет или даже пожизненно. Некоторые родители не понимают важности столь долгого приема лекарств или пугаются побочных эффектов. Они могут подумать: «Зачем травить ребенка, если он уже здоров?» и сделать паузу в приеме лекарств или вообще прекратить его. Это смертельно опасно! Даже небольшой перерыв в лечении может перечеркнуть весь успех трансплантации.

После выписки из больницы нужно еще в течение довольно долгого времени соблюдать определенную диету. В целом требования похожи на внутрибольничные, о которых мы говорили в предыдущей главе. Их строгость постепенно снижается, однако в течение года или даже дольше нужно повременить с употреблением таких продуктов, как свежие овощи и фрукты, салаты, приправы, сухофрукты, орехи, нестерилизованное молоко, мороженое, копчености, паштеты, морепродукты и многое другое. Более подробные инструкции даст лечащий врач на основе результатов анализов и общего состояния ребенка. Желание родителей угостить ребенка чем-то вкусненьким понятно, но слишком раннее введение в рацион некоторых продуктов может быть очень опасным!

До восстановления нормального уровня тромбоцитов необходимо ограничивать физическую активность, так как любая травма может вызвать кровотечение, которое будет трудно остановить. Особенно это касается занятий травмоопасными видами спорта. В случае любых серьезных повреждений следует обращаться к врачу.

К сожалению, побочные эффекты могут возникать и спустя долгое время после ТКМ (как аутологичной, так и аллогенной). В основном это последствия кондиционирования. Перечислим некоторые из них.

- *Задержка роста*, особенно если в ходе кондиционирования и до него применялось облучение всего тела, включая голову. Может потребоваться заместительная терапия гормоном роста. Кроме того, возможна задержка полового созревания, что также требует приема гормонов.

- Высокодозная химиотерапия и особенно лучевая терапия влияют на *функцию яичек у мужчин и яичников у женщин*, нередко приводя к временному или постоянному бесплодию. Мужчинам обычно не требуется заместительная гормональная терапия, а женщинам может понадобиться прием гормонов.

- Из-за облучения шеи в период кондиционирования может снизиться *функция щитовидной железы*, и в этих случаях показан прием тиреоидных гормонов.

- После облучения возможно поражение глаз — *катаракта*. Кроме того, некоторые нарушения, такие как сухость глаз, могут быть вызваны хронической РТПХ.

- У онкологических пациентов после ТКМ повышен риск возникновения так называемых *вторичных опухолей* (включая лейкозы, лимфомы, опухоли центральной нервной системы и т. п.). Это обусловлено как последствиями химиотерапии и облучения, так и подавлением иммунитета после трансплантации.

- Пациентам, принимающим после трансплантации гормоны — глюкокортикоиды, необходимо особенно внимательно следить за состоянием костей (возможно их разрушение вследствие *остеопороза*) и зубов.

Качество жизни пациента после аллогенной трансплантации в огромной степени определяется тяжестью хронической РТПХ. Как сама эта реакция, так и ее лечение могут вызвать серьезные осложнения, включая инфекционные.

Все перечисленное не означает, что каждый больной после трансплантации обязательно столкнется с такими сложными проблемами. Многим удастся вернуться к полноценной жизни. Большие надежды возлагаются на разработку более щадящих режимов кондиционирования, которые позволят избежать части осложнений, и на применение новых методов лечения РТПХ. Однако и небрежное отношение к своему здоровью после трансплантации недопустимо: даже спустя многие годы могут сохраняться определенные ограничения, которые человек должен неукоснительно соблюдать. Помните об этом!

## **Финансовые проблемы и благотворительные фонды**

Для большинства семей в России лечение онкологических и других болезней, при которых может понадобиться трансплантация костного мозга, связано с большими финансовыми трудностями.

Государство оплачивает пребывание в больнице, основную химиотерапию и часть других расходов, связанных с трансплантацией. Тем не менее существуют и расходы, деньги на которые приходится изыскивать отдельно. Прежде всего назовем следующие:

- *Поиск неродственного донора в зарубежных регистрах.* Обычная цена поиска, например, в регистре фонда Стефана Морша — 5000 евро; еще 10 000 евро необходимо заплатить фонду за активацию донора, то есть его обследование и собственно процедуру взятия клеток для трансплантации. Кроме того, могут потребоваться дополнительные расходы на доставку трансплантата.

• *Покупка лекарств.* Бывают случаи, когда пациенту может помочь только какой-то конкретный препарат, не включенный в списки бесплатно предоставляемых. Это может быть, например, современный противогрибковый препарат или антибиотик последнего поколения, необходимый для борьбы с инфекционными осложнениями после ТКМ. Кроме того, к сожалению, некоторые препараты, которые по существующим правилам должны предоставляться бесплатно, могут именно в нужный момент отсутствовать в больнице.

• Некоторые виды инструментальных и лабораторных *исследований*, необходимых для онкологических больных, также могут быть платными.

• В случае, если лечение производится не в родном городе пациента, нужны деньги на *проезд* больного и сопровождающих лиц в клинику трансплантации и на *проживание* в чужом городе: питание, предметы ухода и гигиены, съемное жилье и т. п.

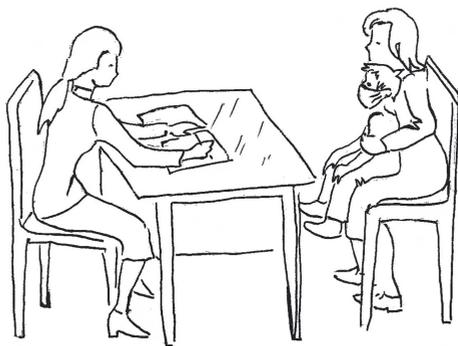
• Некоторым пациентам показано *лечение за границей*: например, если требуется трансплантация с использованием специальных методов или оборудования, доступных только в зарубежных странах. Однако лечение за границей в общем случае не оплачивается государством.

Эти расходы представляют непреодолимые трудности для большинства российских семей. Поэтому существует целый ряд негосударственных благотворительных фондов, собирающих средства для финансовой помощи пациентам и их семьям. Усилиями этих фондов уже спасены сотни жизней.

Большинство фондов работает в Москве и Санкт-Петербурге, так как именно в этих городах сосредоточены клиники, обеспечивающие наиболее современное лечение, и больные едут в эти клиники из всех регионов России, иногда даже из других государств СНГ. Однако в других региональных центрах также существуют фонды помощи и волонтерские группы.

Перечислим некоторые из крупнейших фондов, где может найти поддержку семья ребенка, нуждающегося в трансплантации костного мозга.

## Благотворительный фонд



• Фонд «**Подари жизнь**» (Москва) собирает средства на лечение и реабилитацию детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Пациенты Российской детской клинической больницы, Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии, иммунологии и некоторых других клиник, в том числе нуждающиеся в ТКМ, могут получить помощь от этого фонда.

Телефон фонда: 8(499)2455826

Электронная почта: [info@podari-zhizn.ru](mailto:info@podari-zhizn.ru)

Сайт: <http://www.podari-zhizn.ru>

Особо следует сказать о группе «**Доноры — детям**», работающей в тесном сотрудничестве с фондом «Подари жизнь». Эта группа помогает обеспечить пациентов донорской кровью и компонентами крови, что жизненно важно для больных, нуждающихся в ТКМ или уже получивших такую пересадку. Волонтеры группы «Доноры — детям» оказывают и другие виды помощи семьям больных детей.

Электронная почта: [info@donors.ru](mailto:info@donors.ru)

Сайт: <http://www.donors.ru>

• Региональный общественный благотворительный **фонд помощи тяжелобольным и обездоленным детям** (Москва) помогает больным из всех отделений Российской детской клинической больницы, включая и некоторых пациентов, нуждающихся в трансплантации костного мозга.

Телефон фонда: 8(499)1306442

Электронная почта: [info@deti.msk.ru](mailto:info@deti.msk.ru)

Сайты: <http://deti.msk.ru>, <http://deti.org>

• Фонд «**Жизнь**» (Москва) помогает пациентам отделения онкологии РДКБ и Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии. Рассматриваются и просьбы о помощи нуждающимся из других клиник.

Телефон фонда: 8(903)7114046

Электронная почта: [mkari@rambler.ru](mailto:mkari@rambler.ru)

Сайт: <http://www.deti-life.ru>

• Фонд «**АдВита**» (Санкт-Петербург) помогает онкологическим и гематологическим больным детского и взрослого возраста, а также па-

циентам с любыми заболеваниями, нуждающимся в ТКМ. Фонд предоставляет помощь пациентам Клиники трансплантации костного мозга СПбГМУ им. академика И. П. Павлова и Института детской гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, а также других петербургских клиник.

Телефон фонда: 8(901)3088728, факс 8(812)3129070

Электронная почта: [mail@advita.ru](mailto:mail@advita.ru)

Сайт: <http://advita.ru>

• Фонд помощи детям с онкологическими заболеваниями «**Настенька**» (Москва) помогает главным образом пациентам НИИ детской онкологии и гематологии РОНЦ РАМН им. Н. Н. Блохина.

Телефоны фонда: 8(495)9805377 (тел/факс), 8(495)5854101

Сайт: <http://www.nastenka.ru>

• Фонд «**Счастливый мир**» оказывает помощь детям с онкологическими, иммунологическими и гематологическими заболеваниями, находящимся на лечении в различных медицинских учреждениях Москвы и Санкт-Петербурга.

Телефон фонда: 8(495)9800438, факс: 8(495)9816291

Электронная почта: [help@hworld.ru](mailto:help@hworld.ru)

Сайт: <http://www.hworld.ru>

• **Российский фонд помощи** создан на базе газеты «Коммерсантъ» и занимается, среди прочих задач, сбором средств на оплату медицинской помощи для взрослых и детей с тяжелыми заболеваниями. Для получения помощи необходимо направить в фонд полный пакет документов (см. подробности на интернет-сайте фонда). Фонд оказывает помощь гражданам России и ближнего зарубежья.

Телефон фонда: 8(499)1586904, 8(499)9439135 (10.00—21.00)

Сайт: <http://www.rusfond.ru>

• Благотворительный интернет-фонд «**Помоги. ОРГ**» помогает тяжелобольным детям и взрослым при неотложных социально-медицинских нуждах, включая операции и дорогостоящие курсы лечения.

Телефоны фонда: 8(495)9612778, 8(495)5049700

Электронная почта: [pomogi@gmail.com](mailto:pomogi@gmail.com)

Сайт: <http://www.pomogi.org>

Многие благотворительные фонды не только занимаются сбором денег на лечение пациентов, но и решают другие важные задачи: организуют интересные занятия для детей, обеспечивают психологические консультации, способствуют развитию донорства крови, помогают в решении юридических проблем, издают информационные материалы (такие, как эта книга) и привлекают к сотрудничеству новых добровольных помощников — волонтеров. Узнайте, какую помощь вы можете получить в том регионе, где вы проживаете, и там, где ваш ребенок лечится.

## Приложение 1. Словарь терминов

### **Аллогенная трансплантация стволовых клеток**

Метод лечения, в рамках которого для восстановления клеток костного мозга и крови применяются гемопоэтические стволовые клетки от родственного или неродственного донора. Перед аллогенной трансплантацией пациент получает кондиционирование (высокодозную химиотерапию, иногда с облучением всего тела), которое уничтожает опухолевые клетки и одновременно «отключает» иммунную систему, чтобы избежать отторжения донорских стволовых клеток. Возможна также немиелоаблативная трансплантация, или мини-трансплантация, при которой используется более мягкий режим кондиционирования.

### **Аутологичная трансплантация стволовых клеток**

Методика, основанная на вливании пациенту его собственных стволовых клеток после интенсивной терапии. Включает следующие этапы: 1) взятие стволовых клеток пациента из крови или из костного мозга, 2) замораживание их для последующего использования, 3) размораживание и вливание через центральный катетер тому же самому пациенту, получившему непосредственно перед этим интенсивную химиотерапию и/или лучевую терапию. Стволовые клетки можно забирать в случаях, когда костный мозг не поражен болезнью. Однако и при болезнях, затрагивающих костный мозг, аутологичная трансплантация возможна, но в этом случае клетки для трансплантации можно забирать только у больного в состоянии ремиссии. В строгом смысле слова аутологичное введение клеток не является трансплантацией, так как пациенту вводятся его собственные клетки, а не донорские. Смысл процедуры заключается в том, что пациенту можно провести очень интенсивную терапию, которая уничтожит опухолевые клетки. Но так как подобная терапия необратимо повреждает костный мозг, то кроветворение затем восстанавливают за счет ранее сохраненных и вновь введенных пациенту стволовых клеток.

### **Аферез**

Процесс выделения определенных компонентов крови и возвращения донору остальных компонентов, которые не нужны для переливания. При аферезе кровь от донора поступает в специальный аппарат, где из нее выделяют нужные компоненты, а остальную часть крови возвращают донору через другую вену. Таким образом можно выделять тромбоциты, лейкоциты или плазму из больших объемов крови. Кроме того,

аферез используется для выделения гемопоэтических стволовых клеток из периферической крови; затем эти клетки можно использовать для трансплантации вместо клеток костного мозга.

## **Блок**

Краткий период интенсивного проведения химиотерапии (и/или лучевой терапии). Обычно продолжается в течение нескольких дней, за которыми следует перерыв на восстановление организма до следующего блока. Протокол лечения онкологического заболевания может включать как 2—3 блока, так и намного больше, в зависимости от вида заболевания и ответа на лечение.

## **Вено-окклюзивная болезнь (ВОБ)**

Поражение печени, которое может возникнуть как осложнение высокодозной химиотерапии или облучения. При этом закупориваются кровеносные сосуды печени и возникает отек тканей. Печень увеличивается, появляются боли и асцит (скопление жидкости в брюшной полости).

## **Гаплотип и гаплоидентичность**

Гаплотип — это тканевый тип, передающийся детям от матери или от отца и представленный генами одной родительской хромосомы. Если донор и реципиент идентичны друг другу по обоим гаплотипам, то они полностью совместимы. Если же донор и реципиент имеют только один общий гаплотип, то трансплантация называется гаплоидентичной. Такая трансплантация возможна как от брата или сестры, так и от матери или отца, поэтому гаплоидентичного донора можно найти в большинстве случаев. Поскольку донор и реципиент при гаплоидентичной трансплантации совместимы лишь частично, то она связана с повышенным риском, проводится лишь в крайних случаях (например, когда невозможно найти совместимого неродственного донора в нужные сроки) и чаще всего требует определенных подготовительных процедур, включая специальную очистку трансплантата (удаление Т-лимфоцитов).

## **Гематолог**

Врач, специализирующийся на болезнях крови. Есть как взрослые, так и детские гематологи.

### **Гемопоэтические стволовые клетки**

Клетки костного мозга, которые впоследствии могут развиваться в эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. В основном стволовые клетки встречаются в самом костном мозге, но некоторые выходят оттуда в кровь и циркулируют по организму. Стволовые клетки, находящиеся в крови, можно собирать специальными методами и сразу использовать для трансплантации или хранить в замороженном виде.

### **Деплеция Т-лимфоцитов**

Искусственное удаление из трансплантата иммунных клеток, вызывающих реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Снижение содержания Т-лимфоцитов в трансплантате уменьшает вероятность и интенсивность РТПХ. Однако удаление Т-лимфоцитов проводят лишь в особых случаях, так как эти клетки приносят и пользу: они содействуют приживлению донорских стволовых клеток в костном мозге реципиента. Кроме того, в некоторых случаях Т-лимфоциты атакуют опухолевые клетки в крови, тем самым закрепляя результаты предшествующего лечения (эффект «трансплантат против лейкоза»).

### **Иммуносупрессия**

Состояние, при котором иммунная система не функционирует в полную силу. Пациент подвержен инфекциям, в том числе и таким, возбудители которых в обычной ситуации не опасны (оппортунистические инфекции). Иммуносупрессия возникает при некоторых заболеваниях, включая СПИД, но может быть и результатом интенсивной химиотерапии или облучения, в том числе кондиционирования перед трансплантацией. Кроме того, и сама реакция «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации, и ее лечение вызывают состояние иммуносупрессии, при котором пациент плохо защищен от инфекций.

### **Интерстициальная пневмония (пневмонит)**

Тяжелый воспалительный процесс в легких, который может возникнуть как побочный эффект облучения при кондиционировании перед трансплантацией. В мелких дыхательных путях и в пространствах между легочными альвеолами возникают застойные явления и отек, ухудшается кислородный обмен. Обычно это осложнение не связано с инфекцией, хотя имеет похожие проявления.

## **Кондиционирование**

Интенсивная терапия лекарствами (цитостатиками), иногда с облучением всего тела, перед аутологичной или аллогенной трансплантацией костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток). Такая терапия служит двум целям. Во-первых, если речь идет о лечении рака, то интенсивная терапия сильно снижает количество оставшихся опухолевых клеток. Во-вторых, если используются не собственные, а донорские стволовые клетки (аллогенная трансплантация), то кондиционирование предотвращает их отторжение, подавляя иммунитет реципиента.

## **Костный мозг**

Полости в центре костей заняты костным мозгом. Это губчатая ткань, которая играет основную роль в выработке клеток крови. У новорожденных все кости содержат активный костный мозг. У взрослых в костях рук и ног костный мозг замещен жировыми клетками; активное кроветворение сохраняется в костном мозге позвонков, ребер, костей грудной, таза, плечевого пояса и черепа. Когда стволовые клетки костного мозга созревают в обычные клетки крови, то последние переходят в кровь, протекающую через костный мозг, и начинают циркулировать по всему телу.

## **Криоконсервация**

Метод, позволяющий сохранять замороженные клетки в неповрежденном виде в течение многих лет. Клетки крови или костного мозга, включая гемопоэтические стволовые клетки, можно очень долго хранить в виде суспензии, содержащей специально добавленное химическое вещество — так называемый криопротектор, который предохраняет клетки от повреждения при замораживании и последующем размораживании. Один из часто используемых криопротекторов — диметилсульфоксид (ДМСО). Замороженные клетки хранят при очень низкой температуре; обычно это температура жидкого азота ( $-196^{\circ}\text{C}$ ).

## **Кроветворение (гемопоз)**

Развитие клеток крови в костном мозге. Начинается оно со стволовых клеток, которые развиваются в молодые, или незрелые клетки крови — предшественники эритроцитов, лейкоцитов или тромбоцитов. Этот процесс называется дифференцировкой. Затем незрелые клетки развиваются в полностью функциональные клетки крови; это процесс созревания. Наконец, клетки выходят из костного мозга в кровь и циркулируют

с кровотоком по всему телу. Ежедневно вырабатывается около 500 миллиардов клеток крови. Кроветворение — процесс, который должен продолжаться непрерывно, так как у большинства клеток крови срок жизни ограничен и необходимо их постоянное возмещение. Эритроциты разрушаются за четыре месяца, тромбоциты — за десять дней, а большинство нейтрофилов (разновидность лейкоцитов) — за два—три дня. Поэтому при поражении костного мозга, когда нарушен процесс кроветворения, количество функциональных клеток крови может резко снизиться.

### **Лейкоциты**

Белые кровяные тельца. Есть пять основных разновидностей лейкоцитов: нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты и лимфоциты.

### **Лимфоциты**

Разновидность белых кровяных телец, участвующих в работе иммунной системы. Различают три основных типа лимфоцитов. В-лимфоциты вырабатывают антитела для борьбы с возбудителями инфекций: бактериями, вирусами, грибами. Т-лимфоциты выполняют различные функции: в частности, некоторые из них помогают В-лимфоцитам вырабатывать антитела и атаковать клетки, инфицированные вирусами. Наконец, НК-лимфоциты могут атаковать опухолевые и некоторые другие клетки.

### **Миелоабляция**

Уничтожение собственного костного мозга пациента, обычно в ходе кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

### **Мини-трансплантация**

См. статью «Немиелоаблативная трансплантация».

### **Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток**

Временная стимуляция выхода гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга в кровоток, обычно путем введения препаратов на основе гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

## **Немиелоаблативная трансплантация стволовых клеток**

Другое название — мини-трансплантация. Разновидность аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, при которой в период кондиционирования используются меньшие, чем при стандартной трансплантации, дозы химиотерапевтических препаратов (и, возможно, облучения). Немиелоаблативная трансплантация переносится лучше стандартной благодаря менее токсичной предварительной терапии, после которой, тем не менее, все равно происходит приживание донорских клеток и наблюдается эффект «трансплантат против лейкоза» или «трансплантат против опухоли». Сейчас это направление активно изучается.

## **Онколог**

Врач, который диагностирует и лечит злокачественные новообразования. Существуют взрослые и детские онкологи. Есть также онкологи-радиологи, которые специализируются на лучевой терапии, и хирурги-онкологи, которые специализируются на хирургическом лечении опухолей. Совместная работа этих врачей позволяет выработать наиболее эффективный план лечения.

## **Оппортунистические инфекции**

Инфекции, вызванные возбудителями (бактериями, вирусами, грибами или простейшими), которые обычно не вызывают серьезных заболеваний у здоровых людей, но могут представлять угрозу для больных с иммунодефицитом (например, после аллогенной ТКМ).

## **Остеопороз**

Снижение плотности костной ткани и прочности костей из-за уменьшения содержания в них минеральных веществ, в результате чего резко возрастает риск переломов. Для онкологических больных, особенно перенесших ТКМ, профилактика остеопороза исключительно важна: он нередко возникает в результате приема больших доз гормональных препаратов (глюкокортикоидов), часто применяемых при лечении опухолей.

## **Панцитопения**

Состояние, при котором концентрации всех трех основных разновидностей клеток крови — эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов — ниже нормы.

## **Парентеральное питание**

Внутривенное введение питательных веществ больным, которые по тем или иным причинам не могут получать или усваивать нормальное питание.

## **Посев**

Посев используется для определения участков организма, пораженных инфекцией, и поиска возбудителя инфекции — бактерии, гриба или другого микроорганизма — с целью подбора специфического лечения. Посев производится следующим образом. При подозрении на инфекцию берется образец жидкости (кровь, моча или мокрота) или мазок со слизистой оболочки (горло, носоглотка, задний проход и т. п.) и помещается в так называемую культуральную среду в специальных стерильных сосудах, которые затем некоторое время выдерживают при температуре человеческого тела. Выросшие в такой среде микробные культуры анализируют, выявляя присутствие определенных бактерий, грибов и других микроорганизмов. Если какие-то микроорганизмы обнаруживаются в культуре в значительных количествах, то можно сделать вывод, что участок организма, откуда были взяты исходные образцы, поражен этим возбудителем. Затем проверяют действие различных лекарственных средств на обнаруженные микроорганизмы и выбирают наиболее эффективные препараты — то есть те, к которым найденные возбудители инфекций наиболее чувствительны.

## **Постоянный внутривенный катетер**

У пациентов, которые получают интенсивную химиотерапию или внутривенное питание, могут быть установлены разные виды катетеров. Постоянный катетер представляет собой специальную тонкую трубку, введенную в крупную вену (например, подключичную) в верхней части грудной клетки. Чтобы установить катетер достаточно прочно, его проводят под кожей на некоторое расстояние. Через наружное отверстие катетера можно вводить лекарства, жидкости и компоненты крови, а также брать образцы крови для исследований. При тщательном уходе один и тот же катетер может находиться в вене многие недели и даже месяцы. Катетер может оставаться у пациента и после выписки на амбулаторное лечение, чтобы через него можно было вводить химиотерапевтические препараты или компоненты крови. Другой тип катетера для долгосрочного использования — имплантируемый порт с резервуаром. Его устанавливают хирургическим путем под кожу в верхней части груди; после

того как место установки заживает, не требуется ни повязок, ни специального ухода. Когда нужно ввести лекарство, врач или медсестра просто прокалывают иглой кожу над портом и вводят конец иглы в резервуар.

### **Приживление**

Процесс, в ходе которого трансплантированные стволовые клетки размещаются в костном мозге реципиента и начинают производить все виды клеток крови. Первые явные признаки приживления — это появление после ТКМ в крови реципиента новых лейкоцитов (в первую очередь), а также эритроцитов и тромбоцитов.

### **Реакция «трансплантат против лейкоза» (РТПЛ)**

Возможная иммунная реакция донорских лимфоцитов с опухолевыми клетками реципиента после аллогенной трансплантации. Лимфоциты распознают и атакуют чужеродные для них опухолевые клетки хозяина. Этот эффект подтверждается следующими наблюдениями: 1) рецидив лейкоза после трансплантации менее вероятен в случае, если донор и реципиент — не однояйцевые близнецы, а генетически неидентичные дети одних и тех же родителей; 2) чем сильнее проявляется реакция «трансплантат против хозяина» (см. соответствующую статью), тем менее вероятен рецидив лейкоза; 3) удаление донорских Т-лимфоцитов из трансплантата снижает частоту реакции «трансплантат против хозяина», но одновременно повышает вероятность рецидива лейкоза; 4) дополнительные вливания донорских лимфоцитов (чаще всего НК-клеток) могут помочь справиться с начинающимся рецидивом лейкоза. Все эти наблюдения естественнее всего объяснить атакой донорских лимфоцитов на лейкозные клетки реципиента, которые остались после кондиционирования. Эффект РТПЛ сильнее всего проявляется при миелоидных лейкозах, но может наблюдаться и в других случаях — например, у пациентов, страдающих миеломой.

### **Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ)**

Иммунная атака донорских лимфоцитов на клетки и ткани реципиента (хозяина) после аллогенной трансплантации. Основную роль в этой реакции играют Т-лимфоциты. При РТПХ страдают прежде всего кожа, печень и желудочно-кишечный тракт. При аутотрансплантации или при трансплантации от однояйцевого близнеца такая реакция невозможна. В целом чем выше тканевая HLA-совместимость между донором и реципиентом, тем слабее РТПХ. Однако отчасти эта реакция опре-

деляется также антигенами, которые не входят в HLA-систему и не учитываются при трансплантации, и поэтому может наблюдаться даже при полной HLA-совместимости донора и реципиента.

### **Ремиссия**

Исчезновение признаков заболевания, обычно в результате лечения. Различают полную и частичную ремиссию. При полной ремиссии исчезают все признаки заболевания. Частичная ремиссия означает, что благодаря лечению достигнуто заметное улучшение, но остаточные признаки болезни сохраняются. Обычно для долгосрочного положительного эффекта необходима полная ремиссия, особенно при острых лейкозах, прогрессирующих лимфомах и некоторых других видах злокачественного поражения крови и костного мозга. При лейкозах различают клиническую ремиссию (исчезновение клинических признаков заболевания) и гематологическую ремиссию (нормализация состава крови и костного мозга). Есть также понятия цитогенетической и молекулярной ремиссии.

### **Рефрактерное заболевание**

Заболевание, при котором не удается достичь ремиссии или желаемого улучшения в ходе стандартной терапии.

### **Рецидив**

Возобновление болезни после ремиссии, достигнутой в результате лечения.

### **Реципиент**

Означает «получатель». При ТКМ реципиент — это человек, получающий донорский костный мозг (гемопоэтические стволовые клетки).

### **Сибс, сиблинг**

Родной брат или сестра больного. Когда необходима аллогенная ТКМ, донора сначала ищут именно среди сиблингов, так как вероятность иммунологической совместимости между детьми одних и тех же родителей наиболее высока.

### **Слизистые оболочки**

Внутренние оболочки некоторых полостей тела — например, рта и носа. Чтобы они оставались неповрежденными и влажными, необходи-

мо постоянное образование новых клеток взамен отмирающих. Этому мешают химиотерапия и облучение, которые тормозят деление клеток. Тогда слизистые оболочки повреждаются и высыхают, их целостность нарушается, могут образовываться язвы, особенно болезненные во рту (стоматит). Кроме того, через поврежденные участки слизистых оболочек могут проникать микробы, вызывая инфекции.

### **Солидные опухоли**

Помимо онкологических заболеваний крови (таких как лейкоз), различают солидные опухоли, к которым относятся разные виды сарком, нейробластома, опухоли почек, печени, центральной нервной системы и многие другие.

### **Стволовые клетки пуповинной крови**

Гемопозитические стволовые клетки, которые содержатся в крови, полученной после родов из плаценты и пуповины. Эти клетки способны «заселять» костный мозг реципиента и вырабатывать новые клетки крови. Поэтому замороженная пуповинная кровь может служить источником донорских стволовых клеток для трансплантации реципиенту с полной или частичной HLA-совместимостью.

### **Суспензия**

Жидкость с содержащимися в ней частицами, которые не всплывают и не тонут, а находятся в ее толще. Кровь можно рассматривать как суспензию клеток в плазме.

### **Толерантность**

Важнейшее состояние, обеспечивающее долгосрочный успех аллогенной трансплантации. Оно достигается через некоторое время после ТКМ, обычно приблизительно через год, но нередко и позже. К этому моменту прежние Т-лимфоциты донора и реципиента разрушаются, а из прижившихся стволовых клеток донора вырабатываются новые лимфоциты, которые уже адаптировались к новому хозяину и не атакуют клетки реципиента. После достижения толерантности иммунная система больше не «отвлекается» на такие атаки и может достаточно эффективно защищать пациента от бактерий, вирусов и т. п. Риск инфекционных заболеваний снижается и становится приблизительно таким же, как у здорового человека. Реакция «трансплантат против хозяина» исчезает, иммуносупрессивную терапию можно постепенно прекратить.

## **Трансплантат**

Материал, вводимый реципиенту при трансплантации. В случае ТКМ это суспензия гемопоэтических стволовых клеток, полученная из костного мозга, периферической крови или пуповинной крови.

## **Тромбоциты**

Небольшие клетки крови (по объему приблизительно в 10 раз меньше эритроцитов), которые прикрепляются к поврежденным участкам кровеносных сосудов, слипаются друг с другом и, закрывая эти участки, останавливают кровотечение. Иногда тромбоциты называют кровяными пластинками.

## **Фракционирование дозы**

Чтобы ослабить побочные эффекты лучевой терапии при кондиционировании (см. соответствующую статью), требуемую дозу облучения пациент получает не за один раз, а по частям в течение нескольких дней. Такой подход называется фракционированием.

## **Химеризм**

Существование генетически различных клеток в одном организме. После аллогенной ТКМ в организме реципиента есть и его собственные, и донорские клетки крови, и тогда говорят о частичном, или смешанном химеризме; в конце концов он должен перейти в полный донорский химеризм. Регулярный контроль химеризма важен, чтобы следить за процессом приживления и принимать своевременные меры по снижению риска рецидива заболевания или отторжения трансплантата.

## **Химиотерапия**

Применение химических веществ (лекарств) для уничтожения злокачественных клеток. Уже создано множество препаратов, действие которых обычно основано на подавлении клеточного деления (так называемые цитостатики). Эффект химиотерапии основан на том, что опухолевые клетки благодаря своей способности к быстрому неконтролируемому делению более чувствительны к таким лекарствам, чем нормальные клетки. Однако и здоровые клетки все же страдают от химиотерапии, что проявляется в виде различных побочных эффектов. Чаще всего цитостатики поражают клетки костного мозга, желудочно-кишечного тракта, кожи и волосяных фолликулов.

## **Хозяин**

Реципиент донорских стволовых клеток, то есть пациент, которому они вводятся.

## **Хромосомы**

Имеющиеся во всех клетках организма структуры, которые состоят из ДНК и белков и определяют его наследственные характеристики. Специфические отрезки ДНК называются генами. У человека 46 хромосом, объединенных в 23 пары. Из них 22 пары называют аутосомами, а 23-я пара — так называемые половые хромосомы, которые определяют мужской или женский пол человека. В опухолевых клетках число и длина хромосом могут изменяться за счет их поломок и перестроек (транслокаций).

## **Экстракорпоральный фотоферез**

Сравнительно новый метод лечения реакции «трансплантат против хозяина» в случае неэффективности гормональной терапии. Включает ряд процедур. Из венозной крови больного выделяют лейкоциты и обрабатывают специальным веществом, которое делает клетки чувствительными к ультрафиолетовому облучению. Затем клетки облучают мягким ультрафиолетом и снова вливают пациенту.

## **Эритроциты**

Красные кровяные тельца. Содержат гемоглобин — белок, который связывает кислород и переносит его клеткам и тканям тела. У здоровых людей эритроциты составляют 40—45% объема крови.

## **В-лимфоциты**

Один из трех типов лимфоцитов. В-лимфоциты вырабатывают антитела в ответ на присутствие чужеродных веществ и частиц, включая бактерии, вирусы и грибы. Эти лимфоциты играют важнейшую роль в защите организма от инфекций.

## **HLA**

Сокращение от Human Leukocyte Antigens (человеческие лейкоцитарные антигены). Это белки, находящиеся на поверхности клеток большинства тканей и определяющие уникальный тканевый тип каждого человека. Поэтому определение HLA-белков человека называют тканевым типированием или просто типированием. Если эти белки на поверхнос-

ти донорских клеток такие же, как на клетках реципиента, или очень похожие (например, трансплантация от HLA-совместимого брата или сестры), то донорские клетки имеют больше шансов на приживание и вероятность последующего развития реакции «трансплантат против хозяина» снижается.

### **НК-лимфоциты**

Один из трех типов лимфоцитов. Название НК происходит от английского natural killers, что обычно переводится как «природные убийцы». Эти лимфоциты играют ключевую роль в уничтожении аномальных клеток организма — например, опухолевых или инфицированных вирусами.

### **Т-лимфоциты**

Один из трех типов человеческих лимфоцитов. Т-лимфоциты созревают в вилочковой железе, или тимусе. Различают несколько их разновидностей. Наиболее известны Т-киллеры («убийцы»), которые уничтожают клетки-мишени, Т-хелперы («помощники»), которые содействуют иммунному ответу, осуществляемому другими клетками, и Т-супрессоры, которые регулируют и при необходимости подавляют активность других лимфоцитов. По всей видимости, именно Т-лимфоциты в первую очередь ответственны за иммунные реакции между трансплантатом и организмом донора.

## Приложение 2. Формы, заполняемые при информированном согласии на трансплантацию

В этом разделе мы приводим образцы документов, которые родители больного подписывают при информированном согласии на трансплантацию в Российской детской клинической больнице. В других клиниках эти формы могут отличаться в деталях, но в общих чертах скорее всего будут сходны с приведенными ниже.

Перед проведением ребенку трансплантации костного мозга (гемопоетических стволовых клеток) родители подписывают

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Мы \_\_\_\_\_ были проинформированы о том, что наш ребенок \_\_\_\_\_ болен \_\_\_\_\_.

Мы знаем, что при этом заболевании трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг, стволовые клетки крови, пуповинная кровь) является более эффективной терапией для излечения нашего ребенка по сравнению с обычной химиотерапией и другими видами лечения. Для полного уничтожения собственного гематопоэза и/или опухолевых клеток необходимо проведение высокодозной химиотерапии +/- лучевая терапия. Эта терапия может оказать побочные эффекты на любые органы и системы нашего ребенка (в т. ч. выпадение волос, поражение слизистых оболочек, тошнота, рвота, диарея). В течение 2—5 недель, а иногда и дольше, после трансплантации ожидается глубокое угнетение кроветворения, которое может повлечь развитие жизнеугрожающих инфекционных осложнений. До исчезновения максимального риска заражения патогенными микроорганизмами необходимо пребывание ребенка в стерильных условиях ламинарного бокса. Восстановление иммунной системы ребенка после ТГСК может продолжаться несколько месяцев, поэтому дети сильно подвержены бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям. Мы гарантируем соблюдение всех санитарно-эпидемиологических правил и выполнение режима асептики при уходе за нашим ребенком. Мы знаем, что наш ребенок должен получать низкобактериальную диету, с которой мы ознакомлены. После проведения трансплантации нашему ребенку понадобятся трансфузии компонентов крови, облученных

с целью профилактики посттрансфузионных осложнений, о возможном риске проведения трансфузий предупреждены (аллергические, пирогенные, гемолитические реакции, контаминация препаратов крови вирусами) и согласны на их проведение. После трансплантации часто возникает иммунологическое осложнение, именуемое реакция «трансплантат против хозяина», которое проявляется в виде сыпи, диарейного синдрома, поражения печени в первые 100 дней после пересадки и в виде самых различных поражений кожи и внутренних органов в позднем периоде. Данное осложнение профилактируется и лечится назначением иммуносупрессивных препаратов — циклоспорин, такролимус (Програф), микофенолята мофетил, кортикостероиды, антитела к лимфоцитам: АТГ, Атема, Мабтера, Кэмпас; сиролимус и методами экстракорпорального фотофереза. Данная терапия влечет за собой длительное и глубокое снижение иммунитета и может вызывать всевозможную органную токсичность, в том числе и поражение центральной нервной системы. Для ребенка могут потребоваться препараты, не используемые в общепедиатрической практике, но крайне важные для профилактики и лечения осложнений, возникающих после трансплантации. Отказ от использования того или иного препарата или метода обследования может поставить под угрозу исход трансплантации, поэтому мы заранее даем согласие на их применение. В отдаленном периоде после трансплантации может возникнуть отставание в росте и бесплодие. После трансплантации возможен рецидив основного заболевания, однако с течением времени вероятность его возникновения уменьшается. После проведенного лечения у моего ребенка, по сравнению с его сверстниками, несколько выше риск возникновения онкологических заболеваний. Для правильной оценки состояния нашего ребенка понадобятся различные лабораторные и инструментальные методы исследования. Мы даем согласие на их проведение. Мы информированы и даем согласие на использование биологических сред нашего ребенка (кровь, костный мозг) в исследовательских целях. Мы предупреждены, что после выписки нашего ребенка из стационара ему будет необходима сопроводительная терапия минимум в течение года, которая должна проводиться амбулаторно по месту жительства. Мы информированы о том, что только медицинская, но не конфиденциальная, информация о нашем ребенке будет предоставлена в международные общества по трансплантации костного мозга с целью проведения статистического анализа данных. Оплату необходимых анализов, проводящихся в других учреждениях, РДКБ не проводит, мы согласны на их оплату из личных средств.

Мы даем добровольное согласие на проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток нашему ребенку, о возможных осложнениях предупреждены. Подписывая данный документ, нашей подписью мы удостоверяем, что текст «согласия» прочитали, в нем нам все понятно, на все вопросы мы получили удовлетворяющие нас ответы, с предложенным планом лечения ознакомлены.

Дата \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_ Расшифровка подписи \_\_\_\_\_

Зам. главного врача по лечебной работе \_\_\_\_\_

Зав. отделением \_\_\_\_\_

Лечащий врач \_\_\_\_\_

Перед донорством стволовых клеток периферической крови подписывается

## **ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ ЦИТАФЕРЕЗА**

Концентрат периферических мононуклеаров, обогащенный стволовыми гемопоэтическими клетками, нашел применение в современной медицине с целью терапии широкого спектра заболеваний, в том числе и при трансплантации при ряде онкологических, гематологических и иммунологических заболеваний.

Для его получения необходима предварительная мобилизация лейкоцитов гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Г-КСФ повышает количество лейкоцитов, а главным образом стимулирует выход стволовых клеток из костного мозга в периферическую кровь. Благодаря мобилизации клеток после назначения Г-КСФ удастся получить продукт афереза, достаточный для эффективной гематологической реконституции больного после трансплантации.

Г-КСФ (препараты «Нейпоген», «Граноцит») вводится подкожно в область плеча в течение 5 дней. На пятый день введения, через 3—4 часа после введения препарата, проводится процедура цитафереза.

Возможные побочные реакции на введения препарата, частота возникновения которых не превышает 20%, — возникновение болей в костях, чувство жжения, зуда в месте укола, усталость, редко — повышение температуры, головная боль. Данные эффекты могут сохраняться на протяжении максимум двух суток и исчезают после назначения обычных жаропонижающих препаратов. Возможные отдаленные побочные эффекты Г-КСФ при короткосрочном применении до настоящего времени не описаны.

Забор клеток осуществляется на аппарате «Cobe Spectra» через две локтевые вены. Из вены одной руки кровь поступает в аппарат, где происходит отделение гранулоцитов от других клеток крови. Гранулоциты собираются в резервуар, а оставшиеся компоненты крови возвращаются через вену другой руки. Кровопотеря при лейкоцитаферезе составляет не более 100 мл.

Для того чтобы кровь не свернулась в аппарате, используется антикоагулянт — цитрат натрия, который циркулирует в системе. Попадая в организм, он быстро разрушается. Возможные побочные эффекты при попадании цитрата натрия в организм — кратковременное снижение уровня кальция, приводящее к онемению, покалыванию кончиков пальцев. При возникновении данных симптомов производят введение глюконата кальция, которое полностью устраняет неприятные ощущения.

После проведения цитафереза у донора не возникает дефицита лейкоцитов, но может отмечаться кратковременное и обратимое незначительное снижение количества тромбоцитов в крови.

Я, \_\_\_\_\_, осведомлен(а) о проводимой процедуре лейкоцитафереза и возможных побочных эффектах.

На осуществление процедуры согласен(на), претензий к врачам не имею.

Дата \_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_ Расшифровка подписи \_\_\_\_\_

Подпись информирующего врача \_\_\_\_\_

Расшифровка подписи \_\_\_\_\_

Перед донорством костного мозга подписывается  
**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ ЗАБОРА  
КОСТНОГО МОЗГА**

Клетки костного мозга применяются в современной медицине с целью терапии широкого спектра заболеваний.

Забор костного мозга выполняется путем пункций задних гребней подвздошных костей. Получение костного мозга осуществляется под местной или общей анестезией. Возможные побочные явления на введение анестетиков проявляются редко — не чаще чем в 3—5% случаев. Они включают в себя аллергические реакции, в том числе анафилактические, а также возникновение тошноты и головной боли. Местная анестезия сопряжена с меньшим риском проявления побочных реакций. Данные эффекты могут сохраняться на протяжении одних суток и купируются назначением симптоматической терапии. Забор большого объема костного мозга (более 1 литра) сопряжен в 0,01% случаев с возникновением жировой или костной эмболии легких, которая не является клинически значимой, такой как, например, при костных переломах.

После проведения забора костного мозга может наблюдаться умеренная болезненность в местах пункций, купирующаяся введением ненаркотических анальгетиков и продолжающаяся не более 2—3 дней. Забор костного мозга осуществляется специалистами, гарантирующими травматическую безопасность органов брюшной полости, крупных сосудов и суставов.

После проведения забора костного мозга в количестве, превышающем 5 мл/кг массы тела, у донора может возникнуть снижение показателей гемоглобина, поэтому в течение 1 месяца после проведения операции рекомендуется прием препаратов железа и фолиевой кислоты с последующим контролем уровня гемоглобина.

Я, \_\_\_\_\_, осведомлен(а) о проводимой операции по забору костного мозга и возможных побочных эффектах.

На проведение операции согласен(на), претензий к врачам не имею.

Дата \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_

Расшифровка подписи \_\_\_\_\_

Подпись информирующего врача \_\_\_\_\_

Расшифровка подписи \_\_\_\_\_

При гаплоидентичной трансплантации подписывается следующий документ:

**ИНФОРМАЦИЯ О НЕОБХОДИМОМ РЕЖИМЕ И САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ТРЕБОВАНИЯХ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ГАПЛОИДЕНТИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С Т-ДЕПЛЕЦИЕЙ**

Я \_\_\_\_\_ (мама, папа, брат, сестра, жена, муж) был(а) проинформирован(а) о том, что с целью лечения основного заболевания моему \_\_\_\_\_ проведена гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови от частично совместимого родственного донора (мама/папа). Для профилактики осложнения, называемого «реакция трансплантат против хозяина», из стволовых клеток при этом удаляются лимфоциты, что резко удлиняет сроки восстановления иммунитета. Для полного уничтожения опухолевых клеток и лучшего приживления донорских клеток ему(ей) проведена высокодозная химиотерапия и иммуносупрессивная терапия. Я осведомлен(а), что после такого рода трансплантаций иммунная система организма не может функционировать на протяжении как минимум года и риск инфекций, вызванных вирусами, грибами и бактериями, является огромным и опасным для жизни.

Я знаю, что для защиты от инфекций и их профилактики необходимо выполнять ряд требований:

- принимать антибиотики, защищающие от бактерий, ежедневно и длительно (амоксциллин — на протяжении минимум 5 лет до формирования поствакцинального иммунитета, бисептол — для защиты от пневмоцистной пневмонии до восстановления иммунитета);
- принимать противовирусные препараты до восстановления минимально необходимого уровня лимфоцитов;
- принимать противогрибковые препараты до восстановления иммунитета;
- носить респиратор в качестве защиты от вирусных и грибковых инфекций, передающихся воздушно-капельным путем, во всех помещениях, кроме санитарно обработанной комнаты, в которой проживает человек после трансплантации. Респиратор — действенный способ защиты от грибкового поражения легких (аспергиллеза), которое может быть смертельно опасным;
- избегать стройплощадок, помещений, в которых проводятся ремонтные работы, пыльных помещений. Избегать мест скопления людей

(общественный транспорт, учебные заведения, театры и кинотеатры, цирк, магазины, рынки и т. д.);

категорически запрещен контакт с животными, так как шерсть, слюна кошек и собак, корм для рыбок, оперение птиц и пр. содержат микроорганизмы, которые могут вызвать тяжелые инфекционные болезни;

строго соблюдать режим питания (используются только термически обработанные продукты, кроме некоторых фруктов — яблоки, груши, бананы, абсолютно исключены семечки, орехи, сухофрукты, чай из пакетиков и в заварке, консервы, копчености, морепродукты, жирная пища, алкоголь). Все блюда должны готовиться в домашних условиях с соблюдением необходимой санитарной обработки;

выполнять требования личной гигиены — пользование индивидуальной посудой, смена нательного белья ежедневно, постельного белья — через день, гигиеническая обработка тела — ежедневно, полоскание полости рта несколько раз в день, обработка промежности. Использование мягких зубных щеток возможно только после достижения уровня тромбоцитов более 100 тыс/мкл;

запрещены близкие контакты с противоположным полом:

поцелуи влекут за собой высочайший риск вирусного герпетического и смешанного бактериального поражения полости с развитием язвенного стоматита, с возможной генерализацией инфекции, риск заражения цитомегаловирусной инфекцией,

половой контакт (независимо от использования презервативов и химических средств профилактики инфекций) чреват заражением инфекциями, передающимися половым путем (гонорея, трихомониаз, уреаплазмоз, микоплазмоз, хламидиоз, сифилис, ВИЧ, гепатиты В, С, дельта и т. д.), герпетическим поражением половых органов. Вышеперечисленные инфекции протекают у больных после трансплантации стволовых клеток очень тяжело, с трудом поддаются лечению, зачастую переходят в генерализованную или хроническую форму.

Строго ограничены физическая нагрузка, кроме занятий лечебной физкультурой, подъем тяжестей.

Противопоказано загорать на солнце, купаться в естественных водоемах и бассейнах.

Неоходимо избегать переохлаждения и любого контакта с лицами, больными ОРВИ и другими инфекционными заболеваниями.

Я предупрежден(а) о всех возможных последствиях нарушения вышеописанного режима и готов(а) разделить ответственность за последствия в случае его несоблюдения.

Дата \_\_\_\_\_ Подпись \_\_\_\_\_ Расшифровка подписи \_\_\_\_\_  
Зав. отделением \_\_\_\_\_  
Лечащий врач \_\_\_\_\_

## ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

Техническое редактирование  
и компьютерная верстка Ю. В. Силантьев  
Корректор А. Никитина

Сдано в набор 01.12.2009. Подписано в печать 15.04.2010.  
Формат 60x90<sup>1/16</sup>. Бумага офсетная. Гарнитура «Ньютон».  
Печать офсетная Тираж 500. Заказ 00000

Издательство ЗАО «ЗЭО «ММТК-СТРОЙ».  
113035, Москва, 2-й Кадашевский пер., д. 10, кор.1  
Отпечатано в ЗАО «ЗЭО «ММТК-СТРОЙ»  
113035, Москва, 2-й Кадашевский пер., д. 10, кор.1  
Телефон: (495) 646-66-73  
e-mail: mmtk-st@yandex.ru