



ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА: ЧТО НУЖНО ЗНАТЬ ПАЦИЕНТУ?

Составители



Васильева Вера Алексеевна – кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ и группой поиска потенциальных доноров ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



Кузьмина Лариса Анатольевна – кандидат медицинских наук, врач-гематолог, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



Дроков Михаил Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач-гематолог, руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



Паровичникова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, врач-гематолог, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

1

3 ВВЕДЕНИЕ

5 ОСНОВЫ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

- 7 Что такое стволовые клетки крови и откуда появляются клетки периферической крови?
- 7 Что такое костный мозг?
- 8 Что такое пункция костного мозга?
- 9 В чем разница между переливанием крови и трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток?
- 10 В чем разница между аутологичной и аллогенной ТГСК?
- 10 Получение и обработка трансплантата. Что такое источник стволовых клеток?
- 12 Что такое процессинг трансплантатов?
- 12 Что такое толерантность, отторжение трансплантата и реакция трансплантат против хозяина?
- 13 Что такое «система HLA» и в чем ее смысл?
- 14 Как отбираются доноры для аллогенной ТГСК?

2

17 НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ

- 18 Первичные и последующие консультации пациентов и их родственников в отделении ТКМ.
- 18 Очная консультация в НМИЦ гематологии.
- 19 Список обследований перед аллогенной ТГСК.
- 19 Для пациентов перед аллогенной ТГСК.
- 20 Для доноров перед аллогенной ТГСК.
- 21 Перечень вещей, необходимых на госпитализацию в отделение ТКМ.
- 21 Воздержание от вредных привычек.

3

22 ПРОВЕДЕНИЕ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК В НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ

- 24 Центральный венозный катетер и другие системы венозного доступа.
- 24 Что означает термин «кондиционирование» и какие существуют режимы кондиционирования? Миелоаблативное кондиционирование. Кондиционирование пониженной интенсивности (немиелоаблативное). Выбор режима кондиционирования.
- 26 Трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток.
- 27 Какие осложнения возможны во время пребывания в стационаре?
 - Выпадение волос.
 - Тошнота и рвота.
 - Инфекции.

4

4

Острая реакция трансплантат против хозяина (Острая РТПХ).

Неприживление, отторжение, сниженная функция трансплантата.

Другие осложнения.

29 Что такое реакция «трансплантат против лейкоза»?

29 Распорядок дня, устройство палаты, правила посещения пациента.

Посещения / время посещения.

Еда и питье в палате.

Разрешенные и запрещенные продукты для пациентов после аллогенной ТГСК.

Развлечения в палате.

Общие принципы ухода и гигиены во время проведения аллогенной ТГСК.

Уход за полостью рта.

33 Выписка из круглосуточного стационара.

34 ПРАВИЛА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК

36 Хроническая РТПХ.

36 Другие поздние осложнения после аллогенной ТГСК.

36 Рецидив, ремиссия.

37 Почему необходимо наблюдение в дневном стационаре?

38 ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК

40 Питание после аллогенной ТГСК.

40 Переливание компонентов крови.

41 Прием лекарств.

41 Физическое и эмоциональное восстановление.

42 Работа после аллогенной ТГСК.

42 Вакцинация.

Вакцинация против COVID-19.

43 Половая жизнь женщин после аллогенной ТГСК.

44 Половая жизнь мужчин после аллогенной ТГСК.

44 Путешествие и отпуск.

45 ОБЩЕНИЕ С НЕРОДСТВЕННЫМ ДОНОРОМ

5

6

7



ВВЕДЕНИЕ

Уважаемый пациент,

С помощью этой информационной брошюры мы хотим дать вам и вашим близким возможность подготовиться к предстоящей трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (далее ТГСК).

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток как метод терапии стала активно применяться с 70-х годов двадцатого столетия. В России первая трансплантация была проведена в 1979 году, в НИИЦ гематологии ТГСК регулярно стали выполняться для пациентов с различными нозологическими формами с 1988 года. С тех пор мы постоянно совершенствуем этот метод терапии. Наша клиника специализируется на проведении аллогенной ТГСК у взрослых больных (старше 18 лет) и является одной из крупнейших клиник в России, осуществляющих такой вид лечения.

ЗАЧЕМ ПРОВОДИТСЯ АЛЛОГЕННАЯ ТГСК?

- Полное выздоровление при болезнях, которые невозможно вылечить при использовании других методов терапии (или вероятность их излечения крайне мала при применении иных подходов).
- Возможность жить полноценной жизнью в течение долгого времени (десятки лет после трансплантации).

Выполнение аллогенной ТГСК – для многих пациентов решающий шаг, который позволит навсегда победить опасное заболевание кроветворной системы. Сотрудничество пациентов с медицинскими сотрудниками очень важно для лечения. Чем лучше вы понимаете, от чего зависят шансы на успех при проведении трансплантации, почему вам следует продолжать принимать определенные лекарства и выполнять определенные правила в стационаре и на амбулаторном этапе, тем больше вероятность выздоровления.

Иногда решение о трансплантации непросто принять и врачу, и пациенту. Чтобы мы могли рекомендовать вам этот метод лечения, важно правильно оценить вашу индивидуальную ситуацию: диагноз заболевания, факторы риска при проведении других подходов лечения и выполнении трансплантации, аргументы за и против ТГСК с учетом возраста и сопутствующих заболеваний. При этом мы стараемся предоставить вам как можно более точную информацию о ваших шансах на выздоровление. Эта информация предназначена для того, чтобы помочь вам принять решение и обсудить его с близкими. Поддержка со стороны родственников и друзей имеет важное значение и во время пребывания в стационаре, и на этапах посттрансплантационного наблюдения.

Наша трансплантационная команда, состоящая из врачей, медсестринского и другого медицинского персонала, сделает все возможное, чтобы вы благополучно прошли этот период. Мы хотели бы наладить сотрудничество, в котором обе стороны общаются открыто и преодолевают непростые ситуации. Это одна из важнейших предпосылок для успешного проведения такого сложного лечения, как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

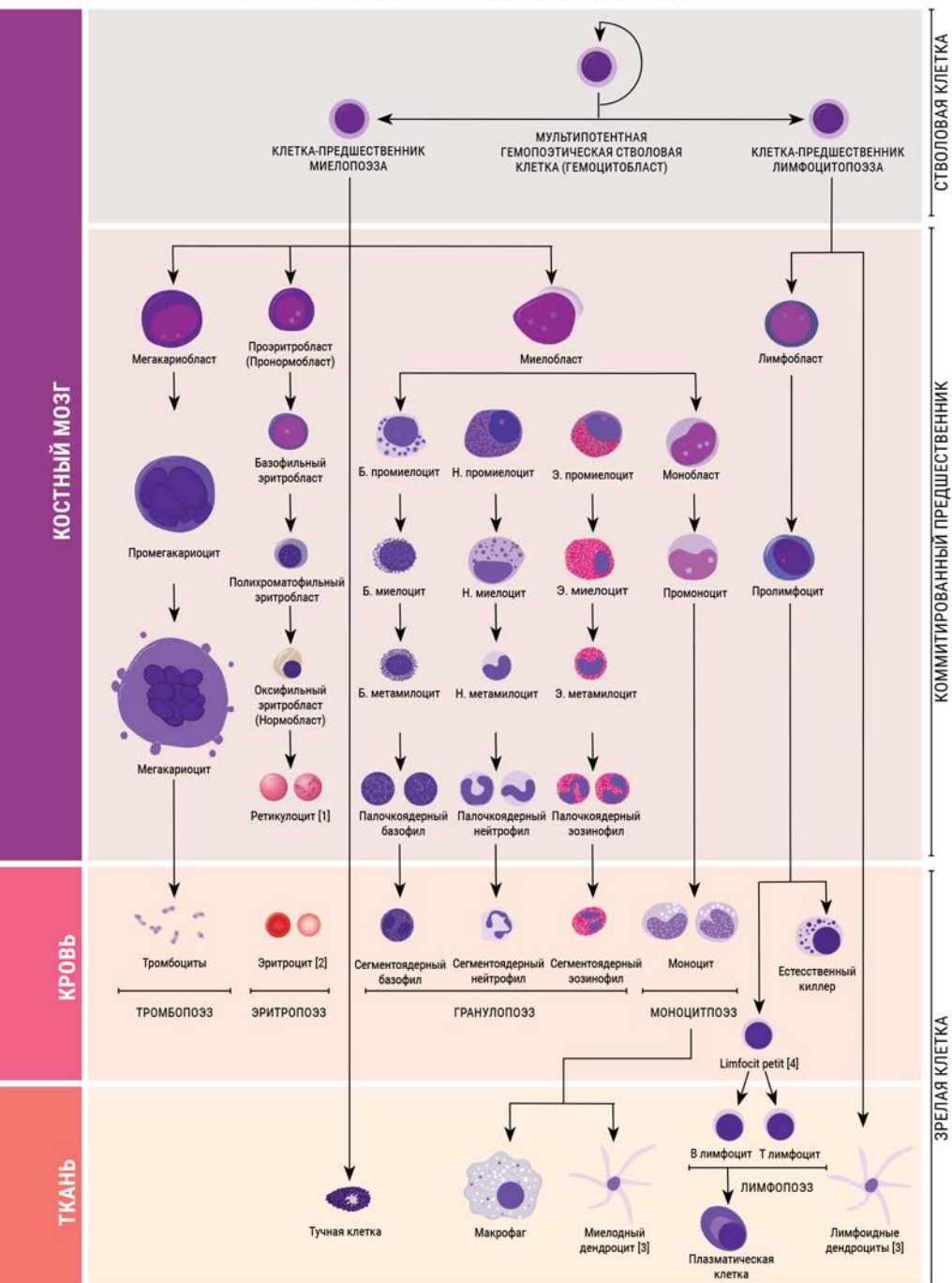


2

ОСНОВЫ
АЛЛОГЕННОЙ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК

СХЕМА КРОВЕТВОРЕНИЯ

(И.Л. Чертков, А.И. Воробьев, модификация 2005 г), рис. № 1



ЧТО ТАКОЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КРОВИ И ОТКУДА ПОЯВЛЯЮТСЯ КЛЕТКИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ?

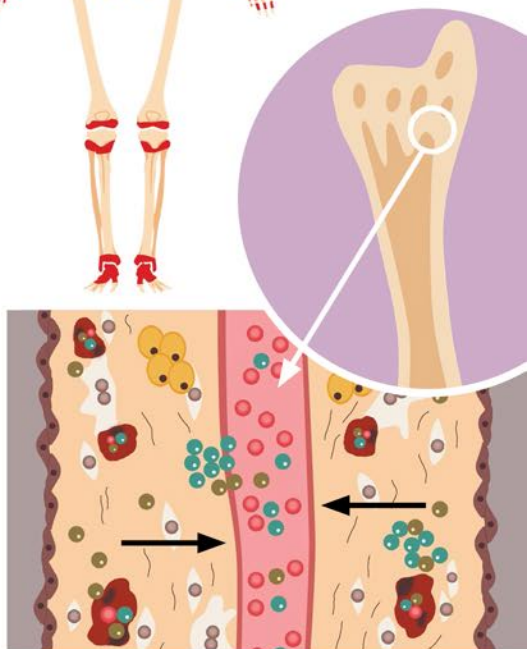
Кровь состоит из жидкой части (плазмы) и форменных элементов, так называемых клеток крови (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты).

Основная функция эритроцитов – это доставка кислорода к тканям организма. Лейкоциты защищают организм от различных патогенов и делятся на нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, базофилы и лимфоциты. Тромбоциты выполняют важную функцию при защите от кровотечений. Они представляют собой фрагменты крупных клеток (мегакариоцитов), которые сами не циркулируют в крови, а находятся в костном мозге.

Большая часть циркулирующих клеток крови – это зрелые клетки. Они больше не делятся и имеют ограниченную продолжительность жизни, поэтому должны постоянно обновляться. Созревание этих клеток происходит в костном мозге. В образовании клеток крови (см. рис. № 1) участвуют незрелые клетки, которые называются стволовыми клетками крови (гемопоэтическими стволовыми клетками). Они, как и все стволовые клетки, имеют способность к самообновлению и делению. В процессе деления стволовых клеток вначале появляются клетки-предшественники, из которых в дальнейшем образуются зрелые эритроциты, лейкоциты и тромбоциты, проходя различные промежуточные стадии.



Рис. № 2
Костный мозг. Клетки крови, образовавшиеся в КМ, проходят через стенку кровеносного сосуда и попадают в кровоток (белые стрелки)



ЧТО ТАКОЕ КОСТНЫЙ МОЗГ?

Костный мозг (КМ) — важнейший орган кроветворной системы, который осуществляет гемопоэз, или кроветворение — процесс создания новых клеток крови взамен погибающих и отмирающих.

Образование клеток крови происходит в красном костном мозге. У взрослых, в отличие от младенцев, он в основном находится внутри плоских костей: тазовых костей, ребер, грудины, костей черепа,

а также внутри эпифизов длинных трубчатых костей и, в меньшей степени, внутри тел позвонков. Остальная часть костного мозга у взрослых не имеет функции образования крови и называется желтым костным мозгом, или жировым.

В красном костном мозге все форменные элементы крови образуются в большом количестве из стволовых клеток крови и после созревания проходят через стенку кровеносных сосудов в костном мозге и, таким образом, поступают в кровоток (см. рис. № 2).

ЧТО ТАКОЕ ПУНКЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА?

Пункция костного мозга (ПКМ) – важная процедура, которая выполняется при диагностике заболевания и для контроля ответа на терапию. Также ее необходимо повторить непосредственно перед трансплантацией, чтобы было известно текущее состояние болезни, – это важно для принятия решения о дальнейшей тактике лечения. Это медицинское вмешательство проводится в виде аспирации костного мозга с помощью специальной иглы (см. рис. № 3). Когда поршень шприца поднима-



Рис. № 3
Разновидности костномозговых игл Кассирского

ется, между ним и костным мозгом создается вакуум и костный мозг устремляется в шприц – так происходит аспирация «жидкого» костного мозга. Для ПКМ используют верхнюю часть грудины (рукоятку) или подвздошную кость (самая большая кость таза). Помимо аспирации костного мозга используют и трепанобиопсию костного мозга. Это диагностическая медицинская манипуляция, цель которой – получить «твердый» образец кроветворной ткани для гистологического исследования. К трепанобиопсии и гистологическому исследованию прибегают в тех случаях, когда необходимо количественно оценить соотношение кроветворной ткани и жировых клеток в костном мозге, изучить про-

Рис. № 4. Основные методы исследования аспирата костного мозга

ВИД ИССЛЕДОВАНИЯ	ПРИНЦИП
Морфология	микроскопическая оценка окрашенного мазка
Проточная цитометрия (иммунофенотипирование)	идентификация подмножеств клеток с помощью поверхностных маркеров (так называемые CD-маркеры)
Цитогенетика	хромосомный анализ
Молекулярная генетика	идентификация специфических для заболевания маркеров, мутаций

странственное распределение или, когда при аспирации костного мозга невозможно получить необходимую информацию.

Точный диагноз и точное определение стадии заболевания, которое может быть получено с помощью различных методов исследования (см. рис. № 4), имеют решающее значение для выбора терапии. Перед аллогенной ТГСК результаты пункции костного мозга при некоторых заболеваниях должны быть выполнены не более чем за 2 недели до проведения предшествующей ТГСК химиотерапии.

В ЧЕМ РАЗНИЦА МЕЖДУ ПЕРЕЛИВАНИЕМ КРОВИ И ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК?

При переливании компонентов крови (гемотрансфузия) реципиенту (пациенту) переливаются клетки, которые получают из цельной крови от здоровых доноров, с учетом совместимости по группе крови.

ТРАНСФУЗИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

Самое частое переливание – трансфузия эритроцитов (эритроцитной массы), используется для компенсации недостатка эритроцитов (анемия). Это состояние может быть результатом потери эритроцитов (кровотечение, их разрушение) или отсутствия образования новых эритроцитов в костном мозге (например, после химиотерапии или в результате некоторых заболеваний) (см. рис. № 5 А)

ТРАНСФУЗИЯ ТРОМБОЦИТОВ

Полученные от здоровых доноров тромбоциты называются тромбоконцентратом. Тромбоконцентраты (см. рис. № 5 Б) используют для предотвращения



Рис. № 5
Переливание компонентов крови (А – эритроцитная масса, Б – тромбоконцентрат)

или лечения кровотечений, вызванных отсутствием тромбоцитов, в том числе и после химиотерапии.

ТРАНСФУЗИЯ ЛИМФОЦИТОВ ДОНОРА (ТЛД)

После аллогенной трансплантации ТЛД часто используется для профилактики и лечения рецидивов злокачественных заболеваний или, в особых случаях, для специфической борьбы с некоторыми вирусными заболеваниями. Трансфузии указанных выше компонентов крови выполняют биологическую функцию у реципиента только в течение ограниченного времени, так как перелитые клетки крови имеет ограниченную продолжительность жизни.

Термин трансплантация используется при пересадке клеток или тканей от донора реципиенту, чтобы трансплантированные клетки прижились в организме реципиента.

Таким образом, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, происходит постепенное замещение «больного» костного мозга реципиента на «здоровый» костный мозг донора, который в дальнейшем дает начало всем зрелым клеткам крови. Здоровые донорские клетки способны распознавать опухолевые клетки и уничтожать их.

В ЧЕМ РАЗНИЦА МЕЖДУ АУТОЛОГИЧНОЙ И АЛЛОГЕННОЙ ТГСК?

При аутологичной трансплантации реципиент сам является донором гемопоэтических стволовых клеток для себя. При трансплантации аутологичных стволовых клеток крови клетки для ТГСК получают от пациента заранее, после проведения определенного лечения. Для сохранения жизнеспособности их замораживают особым методом с использованием криоконсерванта и хранят в жидком азоте при низких температурах, а при проведении ТГСК размораживают с помощью специального прибора. Аутологичные ТГСК активно проводятся в НМИЦ гематологии для пациентов с множественной миеломой, злокачественными лимфомами и при некоторых видах острых лейкозов. Однако в этой брошюре мы хотим более подробно осветить именно аспекты аллогенной ТГСК.

При аллогенной трансплантации донором и реципиентом являются два разных человека. Донорами аллогенных стволовых клеток крови становятся либо кровные родственники (в основном, братья и сестры), либо те, кто не имеет родственной связи с реципиентом (неродственные доноры), а информация о них закодирована и хранится в регистрах потенциальных доноров.

Аллогенные трансплантации стволовых клеток крови в НМИЦ гематологии проводят преимущественно в отделении интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром (зав. отд., к.м.н. Лариса Анатольевна Кузьмина). Посттрансплантацион-

ное наблюдение проводят врачи отделения иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ и группой поиска потенциальных доноров (зав. отд., к.м.н. Вера Алексеевна Васильева). Разработки и внедрение новых методов диагностики и лечения проводятся в секторе по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ (руководитель сектора, к.м.н. Михаил Юрьевич Дроков).

ПОЛУЧЕНИЕ И ОБРАБОТКА ТРАНСПЛАНТАТА. ЧТО ТАКОЕ ИСТОЧНИК СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК?

Стволовые клетки крови для трансплантации могут быть получены разными способами:

- непосредственно из костного мозга;
- из периферической крови путем специальной стимуляции препаратами, способствующими выходу ГСК в циркуляцию вне костного мозга;
- источником ГСК может быть и пуповинная кровь, полученная сразу после рождения младенца.

В зависимости от того, какой из этих трех возможных источников стволовых клеток использовался, говорят о трансплантации костного мозга (ТКМ), трансплантации стволовых клеток периферической крови (ТСКПК) или трансплантации пуповинной крови.

Процедура извлечения костного мозга из тазовых костей называется эксфузией. В случае донации КМ из тазовых костей донор обязательно находится в круглосуточном стационаре, перед процедурой эксфузии проводится консультация анесте-

зиолога, т.к. донация происходит под общим наркозом или спинальной анестезией в условиях операционной. Для получения трансплантата используют специальные одноразовые иглы, ими прокалывают кости таза и, используя шприц, проводят аспирацию достаточного количества клеток костного мозга для реципиента, через канал иглы (см. рис. № 6 А). Помимо клеток костного мозга, трансплантат также содержит большое количество периферической крови, которая поступает из кровеносных сосудов, проходящих через костный мозг. Следовательно, трансплантат имеет объем до 1,5 л и выглядит как эритроцитная масса.

Для того чтобы стволовые клетки крови можно было получить из периферической крови, необходима предварительная стимуляция костного мозга донора специальным препаратом – гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. Эта предварительная процедура называется мобилизация. Поскольку «домом» для гемопоэтических стволовых клеток является костный мозг, то в периферической крови их находится крайне незначительное количество. Грануло-

цитарный колониестимулирующий фактор взаимодействует с рецепторами на поверхности гемопоэтических клеток и стимулирует клеточное деление и дифференцировку стволовых клеток и клеток-предшественников, а также их временную циркуляцию в периферической крови. Стволовые клетки получают с помощью процесса, который называется аферезом, или клеточным разделением. При этом используется специальный прибор – клеточный сепаратор, который, подобно центрифуге, разделяет кровь на слои, и слой, содержащий стволовые клетки крови, попадают в мешок для сбора. Процедура схожа с донацией эритроцитов или тромбоцитов – она занимает 5–6 часов, при этом донор может наблюдаться в условиях дневного стационара (см. рис. № 6 В).

В настоящее время процедуры забора клеток из периферической крови составляют около 80 % от всех донаций, а из тазовых костей – 20 %. Пуповинная кровь может тоже быть использована в качестве источника стволовых клеток, поскольку они

Рис. № 6 Варианты донаций ГСК

(А – эксфузия костного мозга, Б – донация стволовых клеток периферической крови)



присутствуют в крови пупочной вены. Сразу после рождения ребенка кровь, содержащуюся в пупочных венах, собирают в стерильный мешок, а затем замораживают в жидком азоте.

В настоящее время пуповинную кровь крайне редко используют для проведения аллогенной ТГСК у взрослых пациентов, в связи с невысокой клеточностью получаемых образцов стволовых клеток. Чаще этот метод применяется в детской практике.

ЧТО ТАКОЕ ПРОЦЕССИНГ ТРАНСПЛАНТАТОВ?

Полученные клеточные продукты могут быть использованы сразу после получения в качестве трансплантатов или в дальнейшем обработаны для достижения определенных целей. Процессинг (обработка) обычно заключается в обогащении желаемых или удалении нежелательных клеток с использованием сложного процесса и специального прибора (CD 34-позитивная селекция, Т-клеточная деплеция и т.д.) (см. рис. № 7 А).

Добавление криоконсерванта и замораживание трансплантатов (криоконсервация) также является вариантом процессинга трансплантата (см. рис. № 7 Б).

ЧТО ТАКОЕ ТОЛЕРАНТНОСТЬ, ОТТОРЖЕНИЕ ТРАНСПЛАНТАТА И РЕАКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА?

В отличие от аутологичной трансплантации и трансплантаций от однояйцевых близнецов, после аллогенной трансплантации могут возникать иммунологические реакции. Это происходит из-за генети-



Рис. № 7 Процессинг трансплантатов (А – прибор для проведения процессинга, Б – криохранилище)

ческих различий между донором и реципиентом.

Такие иммунные реакции могут протекать в двух разных направлениях.

1.«Хозяин против трансплантата» (host versus graft). Иммунные клетки реципиента (пациента=хозяина) реагируют на «чужие» клетки донора.

2. «Трансплантат против хозяина» (graft versus host). Иммунные клетки, содержащиеся в трансплантате, действуют не только против опухолевых клеток, но и против здоровых клеток организма пациента.

После аллогенной ТГСК чаще встречаются иммунные реакции «трансплантат против хозяина», поскольку трансплантат обычно содержит большое количество донорских иммунных клеток. Иммунные клетки донора повреждают клетки хозяина, чаще всего отмечается поражение кожи, печени и кишечника. Это поражение называется реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и возникает примерно у половины больных, перенесших аллогенную ТГСК.

Иммунные реакции «хозяин против трансплантата» являются одним из механизмов отторжения трансплантата и возникают относительно редко – в 5–10 % от всех аллогенных ТГСК.

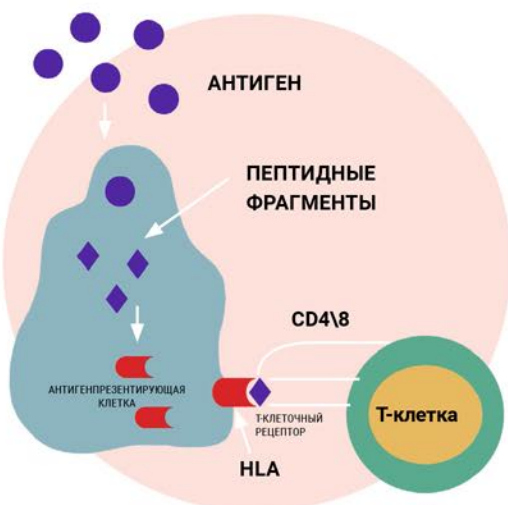
Если между реципиентом и донором отсутствуют клинически значимые нежелательные иммунные реакции, то между ними существует «иммунологическая толерантность».

ЧТО ТАКОЕ «СИСТЕМА HLA» И В ЧЕМ ЕЕ СМЫСЛ?

На всех ядродержащих клетках и тромбоцитах человека есть особые белковые молекулы, называемые

молекулами HLA (Human Leukocyte Antigens «человеческие лейкоцитарные антигены»). Они были открыты в 1952 году Жаном Доссе, Барухом Бенасеррафом и Джорджем Снеллом, за что им была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине 1980 года. Известно более 10 000 вариантов этих генов. Молекулы HLA играют решающую роль в распознавании чужеродных структур, вырабатывая антигены и обеспечивая защиту организма от различных патогенов (см. рис. № 8). Следовательно, эти молекулы имеют большое значение для совместности тканей во время аллогенной ТГСК, а также для запуска защитных реакций (таких как воспаление, образование антител или прямое разрушения клеток организма). Клетки кожи, кишечника и печени несут большое количество молекул HLA на своих поверхностях. Следовательно, они особенно чувствительны к иммунным реакциям.

Рис. № 8 Представление антигенов молекулами HLA T-клетке



КАК ОТБИРАЮТСЯ ДОНОРЫ ДЛЯ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК?

Соответствие характеристик HLA между донором и реципиентом очень важно для успеха аллогенной ТГСК. Поэтому необходимо подобрать совместимого донора (родственного или неродственного). Все гены HLA находятся на коротком плече 6 хромосомы (см. рис. 9).

В настоящее время подбор донора для аллогенной ТГСК в большинстве клиник РФ и зарубежных организациях производится по 5 генам системы HLA (A, B, C, DRB, DQB).

Основная проблема при поиске донора – высокий полиморфизм (разнообразие, то есть наличие различных вариантов) отдельных генов HLA в популяции. Все варианты, обнаруженные в популяции,

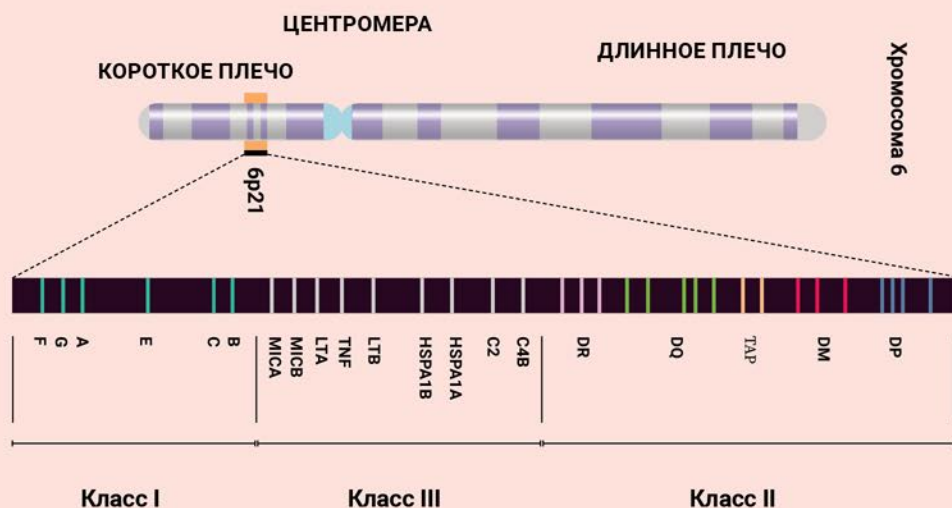
названы уникальным числовым кодом. В настоящее время существует около 2500 вариантов только для одного гена HLA-A, для HLA-B – около 3300 и почти 1500 вариантов, известных для гена HLA-DRB1.

Вероятность найти в семье донора, который будет идентичен по всем 10 генам HLA, составляет не более 25 %, при условии, что у пациента есть один брат или сестра (дети одних и тех же родителей).

Каждый человек наследует половину генетического материала от отца и половину от матери, в том числе и шестую хромосому. Гены, унаследованные от отца, называются отцовским гаплотипом, а от матери – материнским гаплотипом.

Важно понимать, что эта схема показывает не наследование заболевания, а наследование харак-

Рис. № 9 Структура HLA-комплекса



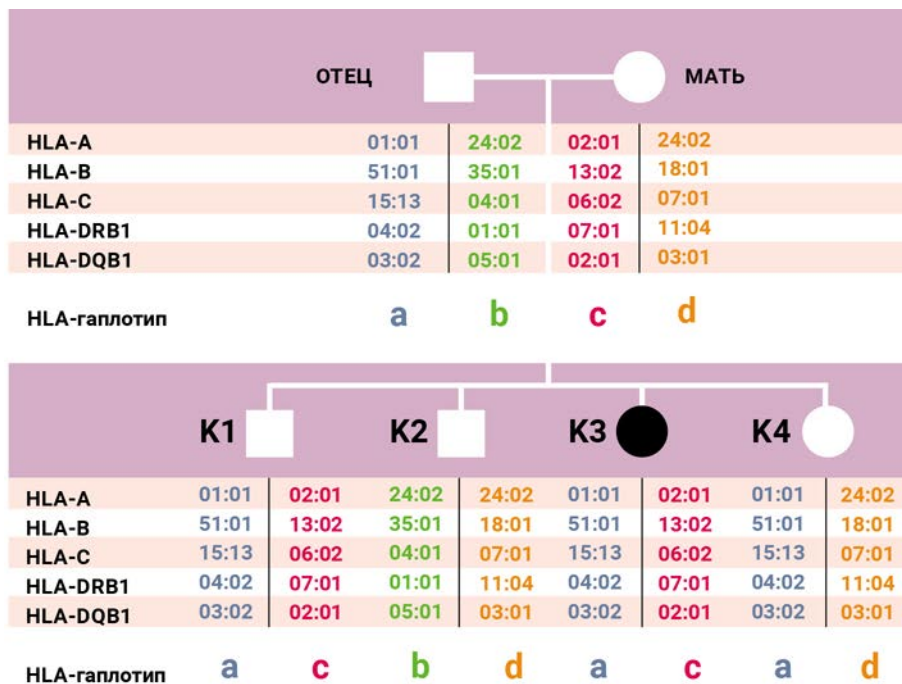


Рис. № 10 Схема генеалогического дерева: наследование гаплотипов HLA от родителей к детям. Каждый ребенок (K1, K2, K3, K4) наследует один из двух отцовских гаплотипов HLA (a или b) и один из двух материнских гаплотипов HLA (c или d). Брат K1 унаследовал те же два гаплотипа, что и его больная сестра K3, и, поэтому, считается полностью совместимым донором. Брат K2 – полностью расходитс с сестрой K3, а сестра K4 – гаплоидентична больной сестре K3

теристик генов, в том числе HLA. Каждый ребенок из этой схемы наследует от отца либо блок, показанный синим цветом, либо блок, показанный зеленым; от матери – либо блок, показанный красным, либо блок, показанный оранжевым. Независимо от того, насколько полиморфны гены в популяции, у биологических сиблингов (братья и сестры) есть только два из четырех возможных вариантов выбора, то есть не более четырех возможных комбинаций родительских гаплотипов.

Для тех случаев, когда родные братья или сестры не подходят как доноры, созданы регистры неродственных доноров. В России существует объединенная база локальных регистров медицинских организаций, в которую входит более 120 000 потенциальных неродственных доноров. На сегодняшний момент объединенная база включает более 18 локальных регистров, которые были созданы на базе крупных медицинских учреждений. Тройка лидеров – это Кировский регистр на базе Росплазма,



Рис. № 11 Для типирования потенциальному донору костного мозга нужно сдать 10 мл крови

Санкт-Петербургский на базе клиники Р.М. Горбачевой и Московский на базе НМИЦ гематологии. Все эти клиники имеют не только регистры, но и трансплантационные центры, и такое взаимодействие дает возможности для развития локальных регистров. Помимо этого, существует международная база неродственных доноров, которая объединяет в себе информацию о всех донорах мира, – около 40 миллионов.

При поиске неродственного донора в локальных регистрах есть несколько важных плюсов:

- определенные HLA-гаплотипы распространены в локальной популяции;
- некоторые варианты генов можно найти гораздо чаще, чем другие в определенных географических расположениях (например, в европейской популяции ген HLA-A 02:01 может быть обнаружен в 60 % случаев);
- некоторые варианты генов в локусах HLA-A и HLA-B, а также в локусах

HLA-DRB1 и HLA-DQB1 часто наследуются в сочетании друг с другом, что увеличивает их вероятность совпадения;

- соответствие по 9 из 10 генов HLA между донором и реципиентом также приводит к хорошим клиническим результатам, как и 10 из 10.

Однако следует отметить, что поиск доноров для пациентов представителей малых народностей в популяции неродственных доноров менее успешен, так как они принадлежат к этнической группе, которая может быть редко представлена в реестрах доноров.

Если подобрать полностью совместимого донора не получается, возможно выполнение ТГСК от гаплоидентичного родственного донора (совместимость не менее 50 %), частично совместимого неродственного (совместимость не менее 90 %). По витальным показаниям может быть выполнена ТГСК от неродственного донора с совместимостью 70–80 %, при невозможности подбора другого донора.

Приоритет подбора донора для большинства пациентов в НМИЦ гематологии: полностью совместимый родственный донор → полностью совместимый неродственный донор → гаплоидентичный родственный донор → частично-совместимый неродственный донор. Однако этот алгоритм может меняться в зависимости от клинической ситуации, например, когда гаплоидентичный донор – родитель пожилого возраста, с наличием сопутствующих заболеваний.



НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ДО ТРАНСПЛАНТАЦИИ

Аллогенная ТГСК в некоторых случаях является единственной формой лечения многих серьезных заболеваний кроветворной системы, которая дает реальный шанс на выздоровление. С другой стороны, аллогенная ТГСК сопряжена со множеством опасных осложнений. Поэтому принятие совместного с пациентом решения о необходимости выполнения алло-ТГСК, а также выбор наиболее подходящего времени ее выполнения часто затруднителен, особенно при хронических онкогематологических заболеваниях. Для многих пациентов ТГСК является необходимым этапом терапии и должна быть выполнена в запланированные сроки после проведения необходимого химиотерапевтического лечения.

ПЕРВИЧНЫЕ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ КОНСУЛЬТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ В ОТДЕЛЕНИИ ТКМ

В НМИЦ гематологии существует Подкомиссия ВК по отбору пациентов для проведения ТКМ.

В ее состав входят руководители отделов, заведующие отделениями и научные сотрудники центра. Задачи этой подкомиссии – обсуждение показаний к ТГСК для конкретного пациента, сроки ее проведения, необходимость дообследования, коррекции терапии, типирования больного и потенциальных доноров или определения необходимости поиска неродственного донора, что является первым этапом отбора на аллогенную ТГСК. Комиссия рассматривает показания у пациентов, которые наблюдаются в НМИЦ гематологии, а также телемедицинские запросы, запросы других медицинских организаций. В случае положительного решения комиссии пациента приглашают на очную консультацию в отделение интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром (зав. отд., к.м.н. Лариса Анатольевна Кузьмина, к.м.н. Ольга Станиславовна Покровская), где с пациентом обсуждается необходимость трансплантации, риски и возможные осложнения данного метода лечения.

Следующим этапом при успешном подборе НЛА-совместимого или гапллоидентичного донора является выполнение полного обследования перед аллогенной ТГСК и, если нет противопоказаний к выполнению аллогенной ТГСК как со сто-

роны пациента, так и со стороны донора, согласование даты госпитализации. Если противопоказания выявляются, проводится коррекция терапии, после выполнения которой может быть запланировано проведение трансплантации.

ОЧНАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ В НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ

После согласования на Подкомиссии ВК по отбору пациентов для проведения ТКМ необходима очная консультация в отделении интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром (зав. отд., к.м.н. Лариса Анатольевна Кузьмина) и при необходимости дальнейшее сопровождение в группе трансплантационного менеджмента (к.м.н. Ольга Станиславовна Покровская). Необходимо предварительное согласование даты и времени визита.

При себе на консультации необходимо иметь последнюю выписку, данные типирования (при наличии), форму 057у. Желательно, чтобы пациента сопровождали родственники, потому что их поддержка может понадобиться на разных этапах терапии. Консультация обычно продолжается около 15–30 минут. Родственный донор может получить всю необходимую информацию о донации ГСК.

Если вы наблюдались/получали терапию по поводу других злокачественных новообразований, вам необходимо предоставить документацию по текущему статусу данного заболевания от онколога или специалиста, у которого вы наблюдались.



Лариса Анатольевна Кузьмина,
заведующая отделением, к.м.н.



Ольга Станиславовна Покровская,
к.м.н.

Рис. № 12

СПИСОК ОБСЛЕДОВАНИЙ ПЕРЕД АЛЛОГЕННОЙ ТГСК

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕД АЛЛОГЕННОЙ ТГСК

1. Осмотр специалистов, сроком не более 1 месяца до аллогенной ТГСК:

- стоматолог (санация полости рта);
- гинеколог (для женщин);
- по необходимости: ЛОР (при наличии в анамнезе синусита) и другие специалисты.

2. Инструментальные методы обследования, сроком не более 1 месяца до аллогенной ТГСК:

- ЭКГ,
- трансторакальная эхоКГ,
- УЗИ брюшной полости,
- КТ грудной клетки, пазух носа в случае инвазивного микоза в анамнезе (в случае выполнения вне НМИЦ гематологии необходимо предоставить диск с исследованием),
- ФВД,
- МРТ головного мозга (в случае выполнения вне НМИЦ гематологии необходимо предоставить диск с исследованием).

3. Лабораторные данные, сроком не более 1 месяца до аллогенной ТГСК:

- клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- биохимический анализ крови (в т.ч. сывороточное железо, билирубин, креатинин, мочевая кислота, мочеви́на, общий белок, К, Са, Mg, АСТ, АЛТ, ЛДГ);
- сахар крови;
- общий анализ мочи;
- коагулограмма;
- уровень ТТГ;
- группа крови;
- определение донор-специфических

СПИСОК ОБСЛЕДОВАНИЙ

HLA-антител (DSA) для пациентов с гаплоидентичной или HLA-несовместимой ТГСК;

- данные HLA-типирования;
- гемотрансмиссивные исследования: ВИЧ, сифилис, анти-HCV, HbsAg, анти-Hbe, анти-HBcore, ПЦР ДНК гепатита В, ПЦР РНК гепатита С;
- антитела IgG и IgM и ПЦР цитомегаловируса – обязательно для пациентов с гаплоидентичной ТГСК;
- данные исследования пунктата костного мозга;
- данные исследования люмбальной пункции - для пациентов с острыми лейкозами.

ДЛЯ ДОНОРОВ ПЕРЕД АЛЛОГЕННОЙ ТГСК

1. Инструментальные методы обследования:

- ЭКГ (сроком не более 1 месяца до аллогенной ТГСК);
- рентген грудной клетки (не более 6 месяцев до аллогенной ТГСК).

2. Лабораторные методы исследования, сроком не более 1 месяца до аллогенной ТГСК:

- клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой;
- биохимический анализ крови (в т.ч. общий белок, альбумин, глобулин, сывороточное железо, билирубин, креатинин, мочевая кислота, мочевины, общий белок, К, Са, Mg, АСТ, АЛТ, ЛДГ, сахар крови);
- гемотрансмиссивные исследования: ВИЧ, сифилис, анти-HCV, HbsAg, анти-Hbe, анти-HBcore, ПЦР ДНК гепатита В, ПЦР РНК гепатита С;
- антитела IgG и IgM и ПЦР цитомегаловируса – для гаплоидентичных доноров.



Вера Алексеевна Васильева,
зав.отд., к.м.н.
Рис. № 13

Результаты всех анализов необходимо выслать врачам отделения иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ (зав.отд., к.м.н. Вера Алексеевна Васильева) или в группу трансплантационного менеджмента (руководитель, к.м.н. Ольга Станиславовна Покровская) для проверки вашего состояния и вашего донора перед аллогенной ТГСК. Если возникнут вопросы или понадобится дополнительная информация, вы можете пройти по ссылке на портал отделения ТКМ, где представлены видеоматериалы и лекции, освещающие самые актуальные темы для пациентов перед и после аллогенной ТГСК <https://tkm.blood.ru/>.

ПЕРЕЧЕНЬ ВЕЩЕЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В ОТДЕЛЕНИЕ ТКМ

1. Предметы личной гигиены:

(зубная щетка мягкая, зубная паста, влажные салфетки, расческа, бритва, шампунь, мыло, гель для душа).

По желанию: личное полотенце для лица, банное полотенце, кружка, тарелка, ложка, вилка;

2. Комплекты пижамы:

(хлопчатобумажная на пуговицах) (4–6 штук).

3. Спортивный костюм

(1–2 штуки).

4. Футболки хлопчатобумажные

(2–3 штуки).

5. Комплекты нижнего белья

(4–6 штук).

6. Носки (6 пар).

7. Тапочки резиновые.

8. Любые растворы антисептиков – 6 штук

для полоскания полости рта (хлоргексидин, фурацилин и т.д.).

9. Термометр

(электронный + ртутный).

10. Тонмометр

(по желанию).

11. Блокнот, ручка.

12. Бутилированная вода.

13. Ноутбук, книга

(по желанию).

ЛЕКАРСТВА

Если вы принимаете препараты по поводу основного и других хронических заболеваний, обязательно скажите об этом врачу отделения ТКМ, который оценит необходимость их дальнейшего приема и возможные лекарственные взаимодействия.



ВОЗДЕРЖАНИЕ ОТ ВРЕДНЫХ ПРИВЫЧЕК

Трансплантация – сложное и потенциально опасное для жизни лечение.

Наша клиника требует, чтобы вы полностью прекратили прием всех вредных веществ, которые могут помешать вашей трансплантации. Цель этих ограничений в том, чтобы улучшить результаты трансплантации и способствовать долгосрочному выздоровлению.

- **Алкоголь:** в любом виде и в любом количестве.
- **Табак:** сигареты, жевательные, сигары, трубки.
- **Все запрещенные наркотики, включая метамфетамин, кокаин, героин, РСР и экстази.**

ПОЧЕМУ МЫ ТРЕБУЕМ ОТ ВАС ВОЗДЕРЖАНИЯ?

Мы просим вас прекратить употреблять алкоголь, табак и наркотики по трем основным причинам.

1. Эти вещества могут повредить ваши органы: сердце, легкие, печень, почки и костный мозг.

2. Алкоголь, табак и запрещенные наркотики могут повлиять на лекарства, которые вы будете принимать во время трансплантации. Неизвестные или неожиданные лекарственные взаимодействия могут поставить под угрозу вашу жизнь.

3. Алкоголь и другие наркотики могут повредить вашей способности в полной мере участвовать в лечении и сотрудничать с нами. Ваше участие во время трансплантации имеет важное значение для успешного результата.



4

ПРОВЕДЕНИЕ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК В НМИЦ ГЕМАТОЛОГИИ

Аллогенные ТГСК всегда проводятся в клинике НМИЦ гематологии в стационарных условиях в специальной палате с подачей стерильного воздуха через специальные фильтры. Как показано на диаграмме ниже, пребывание в стационаре включает три последовательных этапа.



Рис. № 14 Этапы проведения алло-ТГСК

ЭТАП 1: КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

Кондиционирование обычно длится 4–10 дней, включает в себя проведение химиотерапии +/- облучение всего тела +/- введение антител. Кондиционирование заканчивается проведением трансплантации (переливанием гемопоэтических стволовых клеток). День аллогенной ТГСК называется днем 0, дни кондиционирования указываются со знаком «-», т.к. предшествуют аллогенной ТГСК, дни после трансплантации указываются со знаком «+1, +2, +3...» и т.д.

ЭТАП 2: АПЛАЗИЯ

Затем следует этап аплазии. В результате кондиционирования «уничтожаются» гемопоэтические клетки пациента, в связи с чем у пациента не вырабатываются клетки крови: лейкоциты, эритроциты,

тромбоциты. Эти изменения можно увидеть в анализе периферической крови. На этом этапе проводят заместительные трансфузии компонентов крови: эритроцитсодержащие среды и тромбоконцентрат, в соответствии с установленными правилами для предотвращения анемии и риска кровотечений. На этапе аплазии существует высокий риск развития инфекционных осложнений, поскольку отсутствует система защиты реципиента от инфекции по причине проведения кондиционирования, а новая иммунная система еще не восстановилась. Обычно для того, чтобы трансплантат начал функционировать, требуется около 21–30 дней после аллогенной ТГСК. Приживление констатируют, когда в течение 3 дней подряд количество гранулоцитов периферической крови превышает 500 клеток/мкл.

ЭТАП 3: ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ (ВОССТАНОВЛЕНИЕ КРОВЕТВОРЕНИЯ)

Процесс, при котором происходит восстановление ростков кроветворения, отмечается восстановление показателей периферической крови, пациент больше не нуждается в лечении в рамках стерильной палаты и может быть выписан домой под амбулаторное наблюдение.

! Обратите внимание, что гематологическая реконструкция не должна быть приравнена к иммунологической реконструкции.

Наличие донорских гранулоцитов является лишь частичной защитой от инфекционных заболеваний, что позволяет покинуть отделение и вернуться домой, принимая определенные меры предосторожности.

Восстановление нормального функционирования донорской иммунной системы возможно через 6–12 месяцев после аллогенной ТГСК или в отдельных случаях даже в более поздние сроки.

ВЫПИСКА ИЗ КРУГЛОСУТОЧНОГО СТАЦИОНАРА

Как правило, выписка не происходит до дня + 28, но может быть значительно отсрочена из-за развития осложнений, требующих лечения в условиях стационара. В отдельных случаях пациентам, которым разрешено покинуть стерильное отделение, требуется дополнительная стационарная помощь в обычной больничной палате.

Теперь давайте рассмотрим эти этапы более подробно, а также познакомимся с манипуляциями, которые проводятся в обязательном порядке.

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ КАТЕТЕР И ДРУГИЕ СИСТЕМЫ ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА

Всем пациентам перед аллогенной ТГСК анестезиологи-реаниматологи под контролем УЗИ в стерильных условиях устанавливают центральный венозный катетер (ЦВК). Чтобы избежать инфицирования ЦВК, медсестры промывают его несколько раз в день и дезинфицируют снаружи 2 раза в неделю. К участку, на котором установлен ЦВК, нельзя прикасаться пальцами/руками.

Имплантируемые центральные венозные доступы, например порт-система, не подходят для проведения инфузионной терапии при ТГСК в связи с большим объемом инфузионных растворов, вводимых во время аллогенной ТГСК. Поэтому, если у вас установлена порт-система, в отделении ТКМ вам дополнительно установят ЦВК. Однако в дальнейшем порт-систему можно использовать на амбулаторно-поликлиническом этапе.

ЧТО ОЗНАЧАЕТ ТЕРМИН «КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ» И КАКИЕ СУЩЕСТВУЮТ РЕЖИМЫ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ?

Термин «кондиционирование» означает химиотерапию, которая предшествует непосредственно аллогенной (или аутологичной) ТГСК.

Основная цель кондиционирования перед аллогенной ТГСК состоит в том, чтобы предотвратить отторжение трансплантата (иммунный ответ в направлении хозяин против трансплантата) и таким образом обеспечить приживление аллогенного трансплантата. Это может быть

достигнуто только путем уничтожения кроветворения пациента, то есть полного и постоянного отключения иммунной системы реципиента (абляция) перед трансплантацией. Кондиционирование всегда является иммуноаблативной терапией.

Эту форму терапии не следует путать с иммуносупрессивной терапией. При иммуносупрессивной терапии иммунная система в значительной степени сохраняет свои функции. Нарушение функций иммунных клеток происходит только до тех пор, пока проводится иммуносупрессивная терапия (например, преднизолон или циклоспорин А). После отмены этих препаратов иммунные клетки возобновят свою полную функцию. Роль кондиционирования при аллогенной ТГСК для лечения злокачественных новообразований сводится не только к иммуноабляции, но и направлено на уничтожение злокачественных клеток, которые выжили на предыдущих режимах химиотерапии. Все современные режимы кондиционирования включают химиотерапию, которая может сочетаться с лучевой терапией +/- введением антител.

Различают две группы кондиционирования, а именно миелоаблативные (то есть высокодозные) и немиелоаблативные (т.е. редуцированная доза) кондиционирования.

МИЕЛОАБЛАТИВНОЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

Миелоаблативное кондиционирование направлено одновременно на иммуноабляцию и уничтожение оставшихся злокачественных клеток (например, клетки лейкемии или лимфомы). Для этого используются

очень высокие дозы химиотерапии +/- лучевой терапии (облучение всего тела). У такого режима кондиционирования два недостатка.

Во-первых, одновременно с уничтожением злокачественных клеток происходит уничтожение собственных кроветворных клеток, и если трансплантат не приживется, это грозит фатальными последствиями. Однако уничтожение собственного здорового кроветворения при аллогенной ТГСК является непосредственной целью кондиционирования, так как реципиент получает функционирующую кроветворную систему донора в качестве замены. Во-вторых, в дополнение к повреждению здоровой кроветворной системы могут быть затронуты жизненно важные органы – сердце, легкие, почки или печень.

Применение миелоаблативного кондиционирования может быть оправдано у молодых пациентов без сопутствующих заболеваний. Для пожилых пациентов и/или с сопутствующими заболеваниями или при проведении повторных аллогенных ТГСК использование миелоаблативного кондиционирования неоправданно, поскольку увеличивается риск летальных осложнений.

КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ ПОНИЖЕННОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ (НЕМИЕЛОАБЛАТИВНОЕ)

Для того, чтобы иметь возможность проводить аллогенную ТГСК даже у пожилых пациентов и пациентов с сопутствующими заболеваниями, с середины 1990-х годов были разработаны протоколы кондиционирования, в которых применяются более низкие дозы химиотерапии +/- лучевой терапии. Этот режим кондиционирования предполагает,

что после трансплантации, помимо донорского кроветворения, остается небольшая часть кроветворения реципиента. Суть терапии основана на реакции «трансплантат против лейкоза», наступающей после приживления донорской иммунной системы, которая в конечном итоге уничтожит оставшиеся опухолевые клетки. Если реакция «трансплантат против лейкоза» недостаточно эффективна, ее можно усилить введением донорских лимфоцитов.

ВЫБОР РЕЖИМА КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

При незлокачественных заболеваниях обычно используется кондиционирование в режиме пониженной интенсивности. В случае злокачественных заболеваний крови (лейкемии, лимфомы и т.д.) выбор режима кондиционирования зависит прежде всего от степени злокачественности основного заболевания и его стадии. Как правило, немиелоаблативное кондиционирование применяется, если у пациента стойкий глубокий эффект по злокачественному заболеванию на предшествующих курсах терапии. В этих клинических ситуациях можно смело полагаться на реакцию «трансплантат против лейкоза», которая возникнет после приживления донорских ГСК и обеспечит дальнейший контроль над заболеванием.

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

Обычно нативный («свежий») трансплантат пересаживают во второй половине дня, так как в первой половине дня происходит забор гемопоэтических стволовых клеток у донора и необходимые манипуляции

с ними. Если у донора производят забор стволовых клеток периферической крови, объем трансплантата составляет от 200 до 500 мл, трансплантация длится 30–40 минут и похожа на обычную трансфузию крови. В случае заготовки костного мозга трансплантация может занять несколько часов, поскольку объем трансплантата составляет от 1 до 1,5 литров.

Если трансплантат получен заранее и заморожен (проведено криоконсервирование), трансплантация обычно проводится с утра, но при проведении ТГСК с криоконсервированным трансплантатом существуют некоторые особенности. Для длительного хранения в трансплантат добавляют ДМСО (диметилсульфоксид) перед замораживанием, чтобы сохранить жизнеспособность стволовых клеток при крайне низких температурах. После оттаивания ДМСО попадает в кровотоки и может давать нежелательные последствия – неприятные вкусовые ощущения:

- вкус, похожий на томатный суп, свеклу, чеснок,
- ощущение жара,
- першение в горле,
- тошнота,
- в редких случаях снижение частоты сердечных сокращений и насыщения кислородом.

Однако такие побочные эффекты проходят в течение нескольких минут после окончания трансплантации, потому что ДМСО быстро растворяется в кровотоке. В последующие дни ДМСО выводится из организма через выдыхаемый воздух и кожу, что создает специфический запах в вашей палате.

КАКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВОЗМОЖНЫ ВО ВРЕМЯ ПРЕБЫВАНИЯ В СТАЦИОНАРЕ?

ВЫПАДЕНИЕ ВОЛОС

Большинство химиотерапевтических процедур примерно через две недели приводят к потере волос на голове из-за повреждения волосяных луковиц кондиционированием. Как только это начнется, мы рекомендуем полностью сбрить волосы, чтобы выпадение не вызывало дискомфорт, а также чтобы предотвратить инфекции в месте стояния ЦВК. По желанию вы можете носить хлопчатобумажный головной убор (например, платок, тонкую шапочку).

ТОШНОТА И РВОТА

Эти осложнения относительно редки, поскольку проводится специфическая противорвотная терапия в плановом режиме, однако если у вас возникает рвота и тошнота, которая не купируется противорвотной терапией, мы проведем дальнейшую диагностику, чтобы выяснить причину.

ИНФЕКЦИИ

Развитие инфекционных осложнений в период приживания костного мозга отмечается приблизительно у 90 % пациентов. Это происходит из-за снижения числа лейкоцитов (особенно нейтрофилов – подкласс лейкоцитов, выполняющий защитную функцию в первую очередь от бактериальных и грибковых инфекций). Инфекционные осложнения могут быть вызваны различными инфекционными агентами бактериями, вирусами и грибами, которые могут поражать различные органы и системы: инфекции кровотока (сепсис), дыхательной системы (бронхит, пневмо-

ния, плеврит), сердечно-сосудистой системы (миокардит), желудочно-кишечного тракта (гастрит, энтероколит), мочевыделительной системы (нефрит, пиелонефрит, цистит, уретрит), центральной нервной системы (менингит, энцефалит) и др.

ОСТРАЯ РЕАКЦИЯ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» (ОСТРАЯ РТПХ)

Как мы уже говорили в главе 2, после аллогенной ТГСК нежелательные иммунные реакции в направлении «трансплантат против хозяина» могут повредить здоровые органы и ткани реципиента и, таким образом, вызвать осложнение, которое называется острая «реакция трансплантат против хозяина» (РТПХ). Острая РТПХ возникает, как правило, в течение первых 100 дней после аллогенной ТГСК.

Симптомы острой РТПХ: поражение кожи (сыпь, зуд, покраснение, изменение цвета кожи), печени (желтушность кожных покровов и глаз, повышение билирубина, печеночных ферментов, нарушение функции печени), нарушение функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, желудочно-кишечное кровотечение и др.).

Чаще всего при острой РТПХ отмечается поражение кожи. Легкое поражение кожи при острой РТПХ напоминает солнечный ожог, который обычно возникает на руках, ногах, на коже лица, спины, в области шеи и зоны декольте. При самом тяжелом течении, которое возникает очень редко, происходит отслоение эпидермиса по всему телу с появлением кровотечения и пузырей, похожих на ожоги. В большинстве случаев проводится биопсия кожи, чтобы подтвердить диагноз.

Острая РТПХ с поражением кишечника проявляется в виде частого жидкого стула, нередко с болевым синдромом и спазмами в животе. Иногда проявления ограничиваются тошнотой и рвотой. Чтобы подтвердить диагноз кишечной формы острой РТПХ, часто выполняется гастро- или колоноскопия, при которой проводится забор образцов тканей для исследования.

Острая РТПХ с поражением печени проявляется в увеличении показателей печеночных ферментов и билирубина. Пациенты обычно замечают острую РТПХ с поражением печени только тогда, когда билирубин увеличивается и приводит к видимой желтухе. Если течение более серьезное, возможно нарушение функции печени. Биопсия печени нередко выполняется для подтверждения диагноза острой РТПХ печени.

НЕПРИЖИВЛЕНИЕ, ОТТОРЖЕНИЕ, СНИЖЕННАЯ ФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

Такие состояния развиваются примерно у 5–10 % пациентов, особенно при аллогенной ТГСК от частично совместимого / гаплоидентичного донора, а также при некоторых вариантах заболеваний (апластическая анемия, миелодиспластический синдром, острый миелоидный лейкоз из миелодиспластического синдрома, первичный и вторичный миелофиброз). При возникновении таких осложнений может потребоваться повторная аллогенная ТГСК.

ДРУГИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Возникновение кровотечений в период приживления костного мозга связано со снижением уровня тромбоцитов и нарушениями в системе свертывания крови. Это может

проявляться носовыми, десневыми кровотечениями, кровоизлияниями в склеры глаз, маточными, желудочно-кишечными кровотечениями, кровоизлияниями во внутренние органы.

● Микрососудистые осложнения.

Тромботическая микроангиопатия развивается у 5–15% пациентов и проявляется анемией, выраженной общей слабостью, нарушением функции внутренних органов, особенно центральной нервной системы и почек. Веноокклюзионная болезнь печени развивается приблизительно у 1–2 % пациентов и проявляется повышением уровня билирубина, увеличением размеров печени, болью в правом подреберье, прибавкой массы тела, скоплением жидкости в брюшной полости.

● Нарушение функции почек.

Курсы химиотерапии, проведенные до выполнения алло-ТГСК, а также кондиционирование, другие лекарственные препараты могут оказывать влияние на почечную функцию, вызывая острую или хроническую почечную недостаточность.

● Нарушение функции печени.

У части пациентов вследствие высокодозной химиотерапии может развиться токсический гепатит, печеночная недостаточность.

● **Геморрагический цистит** – это состояние, при котором поражается слизистая оболочка мочевого пузыря. Проявляется болями, режаниями при мочеиспускании и примесью крови в моче. Встречается примерно у 15 % пациентов, перенесших аллогенную ТГСК.

● **Также возможно повреждение любого органа** нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата и др.

ЧТО ТАКОЕ РЕАКЦИЯ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ЛЕЙКОЗА»?

Опухолевые клетки, которые выживают после режима кондиционирования, могут вызвать рецидив заболевания после ТГСК. Как говорилось в предыдущей главе, цель кондиционирования – уничтожить как можно больше опухолевых клеток, оставшихся после предыдущих курсов терапии.

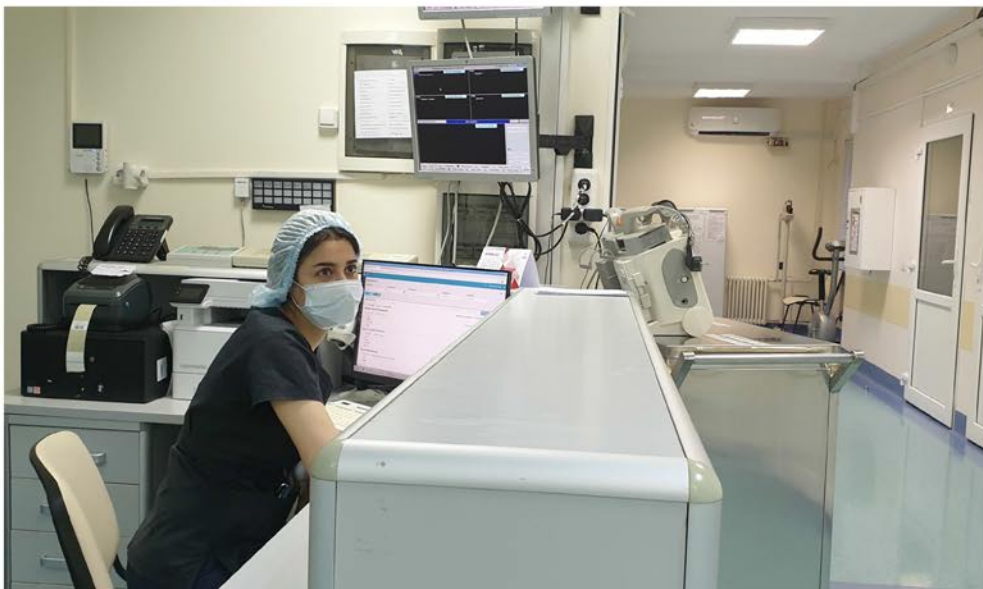
Мы уже упомянули, что после ТГСК существуют иммунологические реакции в направлении «трансплантат против хозяина». Поскольку трансплантированные иммунные клетки распознают клетки кожи, печени, кишечника пациента как «чужеродные», это может привести к серьезному осложнению – реакции «трансплантат против хозя-

ина». Донорские иммунные клетки могут использовать тот же принцип для распознавания и уничтожения оставшихся опухолевых клеток пациента. Такие иммунные реакции в направлении хозяина желательны и называются «трансплантат против лейкоза». Распознавание и уничтожение иммунными клетками оставшихся опухолевых клеток будет равноценно излечению пациента. Существование реакции «трансплантат против лейкоза» научно доказано в разных исследованиях.

РАСПОРЯДОК ДНЯ, УСТРОЙСТВО ПАЛАТЫ, ПРАВИЛА ПОСЕЩЕНИЯ ПАЦИЕНТА

В течение всего пребывания в стационаре лечащие и дежурные врачи проводят регулярные осмотры. Один раз в неделю проводится ос-

Рис. № 15 Сестринский пост круглосуточного стационара отделения ТКМ с системой мониторинга жизненно важных функций пациента



мотр совместно с заведующим отделением/ директором клиники/научным руководителем отдела.

ПОСЕЩЕНИЯ / ВРЕМЯ ПОСЕЩЕНИЯ

Официальное время посещения пациентов отделения ТКМ – с 14:00 до 20:00. Исключения могут быть согласованы с заведующим отделением. Только один посетитель может находиться в палате с пациентом. Дети до 14 лет не допускаются в палату. Не допускается размещение в палате цветов, воздушных шаров. Родственники, которые хотят войти в палату пациента, должны надеть защитный халат, шапку, маску, перчатки, сменную обувь. Посетитель должен быть здоровым, не иметь простуды, гриппа и других инфекций. В период пандемии и сезонных заболеваний посещение может быть ограничено.

ЕДА И ПИТЬЕ В ПАЛАТЕ

Индивидуальную диету назначает лечащий врач – в зависимости от вашего состояния в данный момент. В основе диеты лежит низкомикробная диета с принципами «стерильного» хранения продуктов, а также обработки столовых и кухонных приборов. Все продукты должны быть хорошо термически обработаны (хорошо проваренные супы, мясо, рыба; хорошо пропеченные мясо, рыба). Вне агранулоцитоза разрешен прием овощей и фруктов, перед употреблением в пищу их необходимо обдать кипятком (независимо от вида продукта), убрать кожуру. Зелень можно добавить в пищу на более поздних сроках. Сырая или копченая пища не допускается. Сладости не должны содержать орехов, меда. Они должны быть помещены в небольшие двойные пакеты и храниться в тумбочке.

Рис. № 16 Палата для проведения ТГСК круглосуточного стационара отделения ТКМ



РАЗРЕШЕННЫЕ И ЗАПРЕЩЕННЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК

МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ

МОЖНО:

- пастеризованное молоко и молочные продукты, включая йогурт,
- сухие пастеризованные сливки, мороженое, молочные коктейли,
- творог, плавленый сыр, крем-сыр,
- сыры (чеддер, пармезан),
- детское питание.

НЕЛЬЗЯ:

- сырое молоко,
- сыры с деликатесами,
- сыры с перцем и свежими овощами,
- сыры с плесенью,
- мягкие сыры (бри, фета).

СУПЫ

МОЖНО:

- все приготовленные супы, не содержащие капусту.

НЕЛЬЗЯ:

- мисо-суп,
- супы, содержащие маринованные продукты.

ХЛЕБ

МОЖНО:

- весь хлеб, булки, булочки, рулеты, маффины, вафли,
- приготовленные злаки и злаковые продукты, включая макароны,
- все приготовленные крупы.

НЕЛЬЗЯ:

- все сырые злаки (мюсли, овсянка).

МЯСО/РЫБА

МОЖНО:

- все приготовленное мясо,
- яйца вкрутую, пастеризованные яйца и яичные продукты, яичный порошок,
- салями, сосиски, ветчина и др. в промышленной упаковке после термической обработки (после разрешения лечащего врача),
- консервированная рыба с длительным сроком хранения – после вскрытия необходимо хранить в холодильнике не более суток (после разрешения лечащего врача),
- замороженные лосось, форель, приготовленные до готовности (после разрешения лечащего врача).

НЕЛЬЗЯ:

- сырое, полусырое мясо,
- непастеризованные яичные продукты, недоваренные яйца,
- холодные мясные нарезки,
- колбасы в натуральной оболочке,
- соевые продукты,

- соленая/маринованная рыба,
- полусырая рыба, суши, роллы.

МАСЛА

МОЖНО:

- растительные масла и жиры,
- замороженное свиное сало (для приготовления продуктов),
- масло сливочное, маргарин (для приготовления продуктов).

НЕЛЬЗЯ:

- сырые салатные заправки, содержащие сырые яйца,
- заправки с малым сроком хранения,
- майонез и салатные заправки с длительным сроком хранения.

ФРУКТЫ И ОРЕХИ

МОЖНО:

- хорошо вымытые сырые фрукты (после разрешения лечащего врача),
- приготовленные и консервированные фрукты,
- пастеризованные соки.

НЕЛЬЗЯ:

- грязные сырые фрукты,
- сырые орехи,

- обжаренные орехи и орехи в выпечке,
- обжаренные орехи в скорлупе,
- непастеризованные соки.

ОВОЩИ

МОЖНО:

- хорошо вымытые свежие овощи и все приготовленные, консервированные овощи (после разрешения лечащего врача),
- сухие пряности и специи, добавленные в готовящуюся пищу.

НЕЛЬЗЯ:

- невымытые сырые овощи и травы,
- непастеризованные блюда содержащие сырые овощи,
- сырые проростки,
- салаты из деликатесов.

ПРИПРАВЫ И ДОБАВКИ

МОЖНО:

- магазинный пастеризованный мед,
- джем, желе, сиропы (после вскрытия хранить в холодильнике),
- гранулированный сахар, коричневый сахар,
- соль,
- уксус, кетчуп, горчица (хранить в холодильнике).

НЕЛЬЗЯ:

- травяные добавки и питательные биодобавки,
- сырой мед, соты,

- сырые пивные дрожжи,
- сухие приправы.

ДЕСЕРТЫ

МОЖНО:

- магазинные и домашние печеня и пирожные,
- пирожные с джемом с долгим сроком хранения,
- конфеты,
- леденцы.

НЕЛЬЗЯ:

- незамороженные продукты с кремом.

НАПИТКИ

МОЖНО:

- кипяченая вода (срок хранения: 15–20 минут, в холодильнике – 2 дня),
- бутилированная вода,
- все консервированные и бутилированные напитки,
- растворимый кофе (с кипящей водой 100 °С),
- травяные чаи в промышленной упаковке в пакетиках,
- промышленные пищевые добавки,
- промышленное стерилизованное детское питание.

НЕЛЬЗЯ:

- сырая вода,
- чай, заваренный не кипятком,
- парагвайский чай (чай мате),
- вино, непастеризованное пиво.

РАЗВЛЕЧЕНИЯ В ПАЛАТЕ

Книги, газеты, журналы, принадлежности для рисования и рукоделия, мобильные телефоны и ноутбуки могут находиться у вас в палате, но все эти предметы должны быть тщательно обработаны дезинфицирующими средствами. Также часть предметов для рисования и рукоделия должны быть согласованы с лечащим врачом.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ УХОДА И ГИГИЕНЫ ВО ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК

Каждый день:

- принимать душ,
- вставать с постели,
- делать умеренные физические упражнения в соответствии с вашим состоянием,
- ухаживать за полостью рта не менее пяти раз в день.

УХОД ЗА ПОЛОСТЬЮ РТА

После кондиционирования у вас, вероятно, появятся раздражение или язвы во рту и горле, которые могут вызывать боль. Для многих это может быть самой болезненной частью трансплантации.



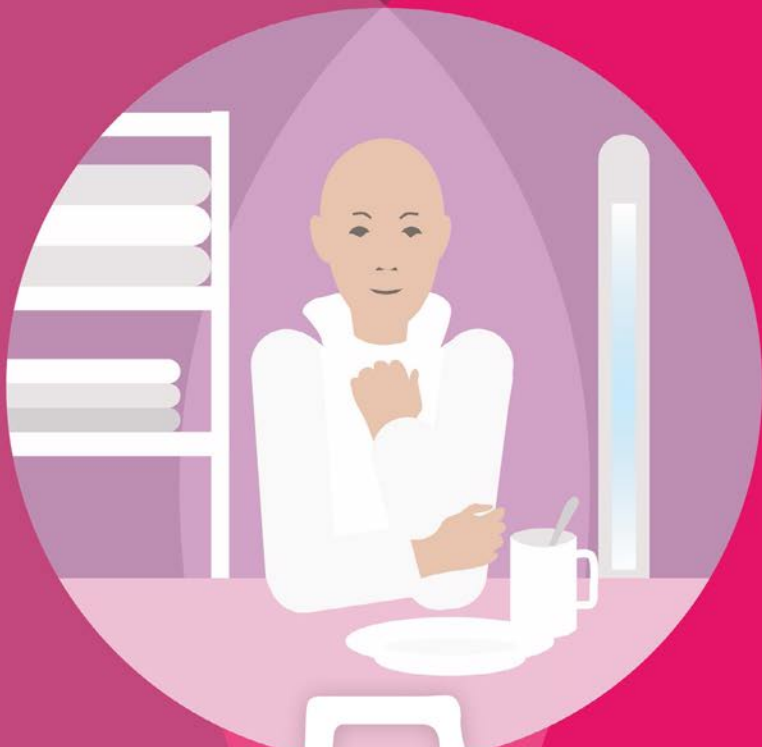
Рис. № 17 Пациент в палате круглосуточного стационара отделения ТКМ

Мы сможем облегчить боль специальными лекарствами. Но ваша задача – часто ухаживать за полостью рта, чтобы предотвратить инфекции и способствовать заживлению. Уход за полостью рта следует проводить не менее пяти раз в день:

- полощите легким раствором антисептика или смесью соли, соды и воды. Делайте свежий раствор для каждого использования;
- используйте зубную пасту по мере переносимости;
- для аккуратной очистки используйте очень мягкую «детскую» зубную щетку или одноразовую зубную щетку;
- одноразовые зубные щетки следует выбросить через 1 неделю;
- мягкие «детские» зубные щетки следует выбросить через 1 месяц;
- выполняйте бережный уход за полостью рта;
- запрещается пользоваться зубной нитью в течение 100 дней после трансплантации;
- нельзя использовать электрические зубные щетки или ирригаторы.

ВЫПИСКА ИЗ КРУГЛОСУТОЧНОГО СТАЦИОНАРА

Мы предупредим вас о выписке примерно за неделю, и у вас будет достаточно времени, чтобы задать все вопросы своему врачу круглосуточного стационара, а ваши близкие смогут тщательно убрать квартиру/дом и подготовить все необходимое к вашему возвращению. Однако после выписки мы настоятельно рекомендуем вам находиться в двух-трехчасовой доступности от трансплантационной клиники, чтобы при развитии проблем позвать врача дневного стационара. Вы получите выписку из истории болезни, где будут указаны рекомендации по выполнению анализов и приему жизненно необходимых лекарств после алло-ТГСК. Вы должны строго соблюдать регламент приема лекарственных препаратов, не пропуская ни один из них.



5

ПРАВИЛА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК

Посттрансплантационный период (в том числе после выписки из круглосуточного стационара) может осложниться инфекционными заболеваниями в связи с наличием у пациента иммунодефицита и приема иммуносупрессивных препаратов, острой и хронической РТПХ и другими возможными поздними последствиями аллогенной ТГСК, а также рецидивом основного заболевания.

После выписки из круглосуточно-го стационара клетки иммунной системы частично нормализуются и обеспечивают базовую защиту от инфекционных заболеваний. Однако, несмотря на нормальное количество лейкоцитов, в последующие месяцы сохраняется иммунодефицит, поскольку эти клетки «обучаются» иммунной защите, что потребует времени. Это проявляется в повышенном риске заболеваний, особенно вирусных и грибковых инфекций (см. рис. № 10). До тех пор, пока у вас повышенный риск заражения инфекционными агентами, следуйте этим рекомендациям.

1. Соблюдайте лечебно-охранительный режим и следите за гигиеной.

- Принимайте душ 2 раза в день со сменой нательного белья, используйте отдельные столовые приборы и посуду и пр.).

- Избегайте мест скопления большого количества людей.
- Поддерживайте чистоту дома (влажная уборка помещения, тщательная уборка ванной комнаты и туалета, термическая обработка пуховых/шерстяных одеял и подушек и пр.).
- Ограничьте контакт с аллергенами и источниками инфекций (домашние животные, комнатные растения и пр.).
- Избегайте работы на приусадебном участке/даче.

2. В профилактических целях используйте некоторые противинфекционные препараты.

3. Своевременное обращайтесь к врачу, если появились симптомы инфекционного заболевания.

Помимо этого, необходим контроль за восстановлением функции трансплантата.

Рис. № 18 Посттрансплантационный период



- Самоконтроль с периодическим исследованием анализов крови.
- Выполнение пункций костного мозга и люмбальных пункций в контрольные сроки по договоренности с лечащим врачом.
- Соблюдение приема иммуносупрессивной терапии, назначенной врачом (ежедневный прием препаратов с соблюдением временного интервала).
- Тщательное соблюдение рекомендаций по питанию.

ХРОНИЧЕСКАЯ РТПХ

Хроническая форма РТПХ, как правило, развивается через три и более месяцев после аллогенной ТГСК и может продолжаться в течение многих месяцев и даже лет. Хроническая РТПХ может развиваться после острой РТПХ или в любое время без предшествующей острой РТПХ.

Хроническая РТПХ может поражать многочисленные органы и ткани организма: кожа и придатки (волосы, ногти, потовые железы и т.д.), желудочно-кишечный тракт, опорно-двигательный аппарат (мышцы, сухожилия, суставы), легкие, почки, печень и другие органы и ткани.

Существует легкая, умеренная и тяжелая степени хронической РТПХ. Лечение легкой степени тяжести, как правило, проводят с помощью местной терапии. А для лечения умеренной и тяжелой может потребоваться длительная терапия иммуносупрессивными препаратами (как правило, это преднизолон, а также другие препараты, если отсутствует ответ на терапию преднизолоном). Обычно лечение проводят в амбулаторных условиях или в рамках дневного стационара. В редких случаях, особенно при присоединении инфекционных осложнений, потребуются госпитализация в круглосуточный стационар.

В большинстве случаев иммуносупрессивной терапии хронической РТПХ через некоторое время достигается иммунологическая толерантность, то есть адаптация иммунной системы донора к реципиенту. Это снижает активность хронической РТПХ, и иммуносупрессивные препараты могут быть полностью отменены.

ДРУГИЕ ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК

Эти осложнения могут развиваться у части пациентов на разных сроках после аллогенной ТГСК: сахарный диабет, повышение артериального давления, артрозы, остеопороз и невоспалительный некроз костей (что может потребовать замены суставов), хронические заболевания почек, печени и желчевыводящих путей, нарушения жирового обмена, катаракта (помутнение хрусталика глаз), нарушения функции эндокринных желез (в том числе щитовидной железы), вкусовые расстройства, депрессивные расстройства, расстройства памяти, истощение, вялость (усталость), нарушение фертильной функции, вторичные злокачественные новообразования и др..

РЕЦИДИВ, РЕМИССИЯ

Контрольные осмотры после аллогенной ТГСК нужны для того, чтобы подтвердить ремиссию заболевания. Если основное заболевание длительно не выявляется после аллогенной ТГСК, говорят о полной ремиссии. Через 5 лет после аллогенной ТГСК пациентам прекращают выполнять пункции костного мозга, так как прошло уже достаточно времени, чтобы сказать об «излечении» пациента, или о длительной ремиссии заболевания.



Рис. № 19 Прием пациентов в дневном стационаре

Однако даже после длительной ремиссии существует крайне малая вероятность возврата болезни, что может потребовать проведения химиотерапевтического воздействия.

Если подтвержден возврат заболевания в ранние сроки после аллогенной ТГСК, то проводится снижение иммуносупрессивной терапии, а далее назначается химиотерапевтическое воздействие. В некоторых случаях выполняют трансфузии донорских лимфоцитов, чтобы усилить иммунологическое воздействие на основное заболевание. Также в некоторых случаях возможно проведение повторной аллогенной ТГСК от того же или другого донора.

ПОЧЕМУ НЕОБХОДИМО НАБЛЮДЕНИЕ В ДНЕВНОМ СТАЦИОНАРЕ?

Как мы уже писали, многие эффекты и осложнения проявляются только через недели и месяцы после аллогенной ТГСК. Поэтому основной задачей дневного стационара и амбулаторно-поликлинического приема является дальнейшее наблюдение и забота о пациентах после выписки из стационара. Наблюдение после выписки из

круглосуточного стационара, ваше взаимоотношение с врачом, доверие имеют решающее значение для общего успеха трансплантации. Самые важные медицинские задачи, которые решает дневной стационар ТКМ, включают в себя профилактику и лечение инфекционных осложнений, острой и хронической РТПХ и других поздних осложнений. Врачи постоянно корректируют необходимые лекарства, выполняют контрольные пункции костного мозга и люмбальные пункции, а также проводят консультации с другими специалистами в зависимости от состояния здоровья пациента.

- 1. Посещение в сменной обуви, медицинской маске.**
- 2. Наденьте теплую и удобную одежду.**
- 3. Возьмите с собой список лекарств, которые вы принимаете.**
- 4. Напишите заранее список вопросов для врача.**
- 5. Возьмите с собой перекус, т.к. ваш прием и проведение необходимых процедур могут занять несколько часов.**
- 6. Во время посещения дневного стационара мы просим вас соблюдать тишину: прекратить телефонные разговоры, использовать наушники для прослушивания музыки и ТВ.**



6

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ
АЛЛОГЕННОЙ ТГСК

ГИГИЕНА

Мытье рук:

- снимите украшения;
- вымойте переднюю и заднюю части рук теплой водой с мылом и тщательно потрите;
- очистите участки под ногтями и между пальцами;
- промойте и вытрите руки чистым полотенцем или бумажными полотенцами.

Обязательно мойте руки:

- после посещения туалета;
- до и после еды;
- до и после приготовления еды;
- после прикосновения к волосам, лицу, дверным ручкам, домашним животным, после прикосновения к маленьким детям.

Душ:

- наносите увлажняющий лосьон после душа;

Гигиена ректальной области после дефекации:

- используйте мягкую или влажную туалетную бумагу, детские салфетки без спирта;
- защитный крем может помочь уменьшить раздражение кожи при диарее.

Позаботьтесь о своем центральном венозном катетере в соответствии с памяткой, которую выдал вам врач – анестезиолог-реаниматолог.

Не используйте контактные линзы в течение

90–100 дней после трансплантации.

Выполняйте бережную чистку зубов и уход за полостью рта.

Делайте упражнения на глубокое дыхание.

ЗАЩИЩАЙТЕ КОЖУ ОТ СОЛНЕЧНЫХ ЛУЧЕЙ В ТЕЧЕНИЕ ДВУХ ЛЕТ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК:

- используйте солнцезащитный крем с SPF не ниже 30;
- носите одежду, защищающую кожу от солнечного света.

ИЗБЕГАЙТЕ БАКТЕРИЙ И ВИРУСОВ:

- избегайте тех, кто болеет простудой, гриппом или другими инфекциями;
- соблюдайте диету с низким содержанием микробов, принимайте хорошо термически обработанную пищу;
- носите медицинскую маску;
- привитые и ухоженные собаки и кошки могут жить вместе с вами в одной квартире, однако не подпускайте питомца к кровати и одежде, не занимайтесь уборкой их принадлежностей, после контакта тщательно вымойте руки. При возможности рекомендуем то время,

пока вы получаете иммуносупрессивную терапию, отдать питомца на передержку;

- домашних птиц (попугаи) необходимо отдать на передержку, пока вы не перестанете принимать иммуносупрессивную терапию;
- не меняйте воду в аквариумах или прудах;
- не занимайтесь садоводством и не ухаживайте за растениями у себя дома;
- не пылесосьте, не подметайте и не вытирайте пыль;
- выходите из комнаты, когда в ней проводится уборка;
- меняйте постельное белье раз в неделю;
- используйте собственные полотенца и меняйте их каждые 2–3 дня;
- избегайте строительных площадок.

ВОЖДЕНИЕ

Вы не должны садиться за руль в течение как минимум 3 месяцев после трансплантации. Если по прошествии этого времени вы все еще принимаете лекарства, которые могут вызвать сонливость или заторможенность, вам не следует садиться за руль.

ПИТАНИЕ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК

В течение первого года после ТКМ нельзя употреблять в пищу блюда из общепита, заказывать готовую еду.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ:

- диета согласовывается с лечащим врачом;
- низкомикробная диета (покупка безопасных продуктов в магазине (срок годности, неиспорченные, ненарезанные), соблюдать принципы хранения продуктов, обработка столовых и кухонных приборов);
- продукты должны быть хорошо термически обработаны (хорошо проваренные супы, мясо, рыба; хорошо пропеченные мясо, рыба);
- при использовании микроволновой печи накрывайте продукты, перемешивайте и вращайте для равномерного приготовления;
- овощи/фрукты перед употреблением в пищу обдать кипятком (независимо от вида: яблоко/банан), убрать кожуру! Зелень возможно добавить в пищу на более поздних сроках.

ХРАНЕНИЕ В ХОЛОДИЛЬНИКЕ:

- быстро охлаждайте продукты, поскольку низкие температуры замедляют рост вредных бактерий;
- поместите остатки пищи в холодильник на 2 часа;
- если вы готовите на несколько приемов пищи, распределите еду по мелким неглубоким емкостям, чтобы она быстрее остыла;
- выбросьте все несъеденные остатки пищи через 3 дня;
- храните сырое мясо и яйца отдельно от других продуктов в тележке для покупок и в холодильнике;
- никогда не размораживайте при комнатной температуре. Мясо размораживайте в холодильнике.

КАТЕГОРИЧЕСКИ НЕЛЬЗЯ:

- копченые и маринованные продукты;
- сырые продукты (грибы, слабосоленую рыбу/икру);
- фрукты/овощи ТОЛЬКО после восстановления показателей крови и выхода из агранулоцитоза;
- продукты из общепита.

К ЧЕМУ МОЖЕТ ПРИВЕСТИ НЕСОБЛЮДЕНИЕ ДИЕТЫ?

Развитию острой реакции РТПХ с поражением кишечника, а также инфекционному поражению желудочно-кишечного тракта (например, сальмонеллез и др.). Правильное питание – КЛЮЧ к вашему выздоровлению. Очень важно получать достаточно калорий, белка, жидкости и питательных веществ после аллогенной ТГСК.

ПЕРЕЛИВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ

В рамках трансплантации вы можете получить переливание крови от донора. Переливания проводятся для повышения уровня клеток крови в организме, когда они ниже нормального уровня.

Переливание может состоять из эритроцитов, плазмы, тромбоцитов или других продуктов, полученных из крови. Некоторым людям переливание крови может спасти жизнь.

Возможные побочные реакции от переливания компонентов крови:

- временная температура, озноб или кожная сыпь, реже встречаются более серьезные осложнения;
- тяжелые аллергические реакции;
- отек легких;
- сердечная недостаточность из-за перегрузки жидкостью;
- гемолиз;
- очень редко – шок или смерть.



Рис. № 20 Процедурный кабинет в отделении ТКМ

Несмотря на то, что донорская кровь тщательно проверяется, переливание крови по-прежнему сопряжено с риском распространения инфекционных заболеваний. Прежде всего, это ВИЧ (примерно 1 на 1,5 миллионов от всех трансфузий), Гепатит С (примерно 1 на 1,2 миллиона от всех трансфузий), Гепатит В (примерно 1 на 1 миллион от всех трансфузий).

Большинство людей, которым делают переливание крови, получают кровь от неродственных доноров, которые были тщательно проверены на наличие инфекций для обеспечения максимально безопасного донорства. Также в нашем центре принята концепция безвозмездного донорства, когда доноры не получают материальное вознаграждение за донацию компонентов крови.

ПРИЕМ ЛЕКАРСТВ

После алло-ТГСК в выписке будет указан список лекарств, которые необходимо будет принимать в течение всего времени, пока врач не отменит их. Нельзя самостоятельно отменять препараты, т.к. тем самым вы можете спровоцировать развитие РТПХ или других осложнений.

- Храните лекарства в недоступном для детей месте.
- Прочтите этикетку с рецептом, чтобы узнать, следует ли хранить лекарство при комнатной температуре или в холодильнике.
- Убедитесь, что срок годности лекарств не истек.
- Не используйте лекарства с прошедшим сроком годности.

ФИЗИЧЕСКОЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ

Вы и ваша семья перенесли многие испытания. Диагностика и лечение онкологического заболевания сложны эмоционально, физически, духовно. Чувство усталости (утомляемость) – один из самых стойких физических симптомов после трансплантации. Лучшее, что вы можете сделать для себя, – это начать скромную программу физической активности и постоянно выполнять упражнения:

- лучшее упражнение – ходьба;
- другие рекомендуемые упражнения – растяжка, упражнения на диапазон движений или катание на велотренажере;
- избегайте бега трусцой, бега или контактных видов спорта в течение как минимум 6 месяцев;

- медленно вернитесь к своему обычному уровню активности. Слушайте свое тело, чтобы не навредить себе.

Чувство усталости может продлиться около 6 месяцев после аллогенной ТГСК, а полное восстановление энергии и выносливости займет не менее года. Часть выздоровления – это научиться снова доверять своему телу.

После трансплантации вы можете испытывать беспокойство, разочарование, депрессию, гнев и грусть. Эти нормальные эмоции.

Постоянная тревога по поводу рецидива очень часто встречается у тех, кто перенес онкологическое заболевание. Беспокойство часто усиливается непосредственно перед посещением врача.

Не существует волшебной формулы, позволяющей справиться с этим широким спектром эмоций. Постарайтесь распознать эти эмоции и поговорить со своей семьей, друзьями или психологом. В некоторых случаях может потребоваться помощь психиатра, в том числе медикаментозная терапия.

Восстановление после аллогенной ТГСК – это постепенный процесс, требующий времени.

РАБОТА ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК

КОГДА МОЖНО ВЕРНУТЬСЯ НА РАБОТУ?

Самое раннее, когда вы сможете вернуться на работу, это от 2 до 4 месяцев с момента аллогенной ТГСК. Сроки могут меняться в зависимости от клинической ситуации и условий профессиональной деятельности. Обычно врачи рекомендуют реципиентам аллогенной ГСК выждать по крайней мере 6-12 месяцев после

ТГСК, чтобы вернуться к работе **Начните с медленного возвращения.** Например, с графика полдня или 3 дня в неделю. Большинство людей говорят потом, что думать о возвращении было сложнее, чем выйти на работу.

Для некоторых видов работы, таких как сельское хозяйство, скотоводство или работа в среде, где вы подвергаетесь воздействию химикатов или микроорганизмов, рекомендуется более длительный период перед возвращением. В этих случаях, если есть возможность, подумайте о смене профессиональной деятельности.

ВАКЦИНАЦИЯ

Пациенты после аллогенной ТГСК рассматриваются как «никогда невакцинированные». В связи с этим вакцинация обязательна, проводите вакцинацию совместно с инфекционистами. Рекомендуем к использованию только инактивированные (неживые) вакцины. План вакцинации можно узнать у лечащего врача.

ДЛЯ ЖИВЫХ И НЕЖИВЫХ АДЪЮВАНТНЫХ ВАКЦИН ДЕЙСТВУЕТ ПРАВИЛО 2-1-5:

- более 2-х лет после алло-ТГСК,
- более 1 года после окончания терапии иммуносупрессивными препаратами,
- более 5 месяцев после последнего введения внутривенных иммуноглобулинов или свежезамороженной плазмы.

Если вашему ребенку, близкому родственнику нужны прививки

Инактивированные вакцины можно безопасно вводить близким родственникам и детям реципиентов аллогенных ГСК. Для живых вакцин необходимо провести тщательную оценку, часть из них безопасны для реципиентов ГСК, другие могут нанести серьезный ущерб.



Рис. № 21 Прием больного после алло-ТГСК

Избегайте или откладывайте вакцинацию живыми вирусами, в том числе:

- корь-паротит-краснуха;
- оральная полиомиелит.

Если ваш ребенок получил живую вакцину (корь-паротит-краснуха и оральную вакцинацию от полиомиелита), избегайте контакта с ребенком в течение 7 дней. Если вашему ребенку сделали прививку от ротавируса, не трогайте подгузники в течение 4 недель после вакцинации.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ COVID-19

Текущие рекомендации (на конец 2021 года): подождать до 3 месяцев после аллогенной или аутологичной ТГСК для вакцинации от COVID-19. В настоящее время нет рекомендации по предпочтительному составу вакцины, пациенты могут получить любой доступный состав.

Исключения:

- пациенты с тяжелой РТПХ III – IV степени;
- реципиенты анти-CD20-антител (например, ритуксимаб), получавшие лечение в течение последних 6 месяцев;
- CAR T-клеточная терапия до истечения 6 месяцев после лечения;

- пациенты, недавно получавшие антитимоцитарный глобулин или алемтузумаб.

Пациентам, получающим внутривенный иммуноглобулин, рекомендуется не откладывать вакцинацию. Если пациент ранее получал моноклональные антитела (для лечения COVID-19), ему рекомендуется отложить вакцинацию на 90 дней в зависимости от периода полужизни этих антител. Если пациент ранее получал плазму выздоровевших от COVID-19, также вакцинацию стоит отложить на 90 дней.

Вакцины против SARS-CoV-2 следует вводить отдельно от обычных посттрансплантационных вакцин. Интервал между вакциной против SARS-CoV-2 и другими вакцинами должен составлять не менее 14 дней как до, так и после ее введения. **Вакцинация против COVID-19 должна иметь приоритет над плановой вакцинацией**

ПОЛОВАЯ ЖИЗНЬ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК

- Вы можете возобновить половую жизнь, когда количество тромбоцитов превысит 50 000 / мкл.

- Сохраняйте чистоту и занимайтесь безопасным сексом с одним здоровым партнером, используя барьерный метод контрацепции.
- Используйте водорастворимые смазывающие вещества во время полового акта.
- Если вы принимаете или принимали препарат под названием микофенолата мофетил, вам необходимо использовать противозачаточные средства в течение 6 месяцев после прекращения приема этого препарата. Микофенолата мофетил вызывает врожденные дефекты. Как правило, после химиотерапии во время аллогенной ТГСК, отмечается повреждение яичников, из-за чего они перестают вырабатывать гормоны (эстроген), что может привести к менопаузе.

Симптомы менопаузы:

- приливы;
 - сухость влагалища;
 - проблемы со сном;
 - настроение;
 - остеопороз.
- Посетите гинеколога примерно через 3 месяца после трансплантации, чтобы рассмотреть возможность назначения гормональной терапии, если вам меньше 50 лет.

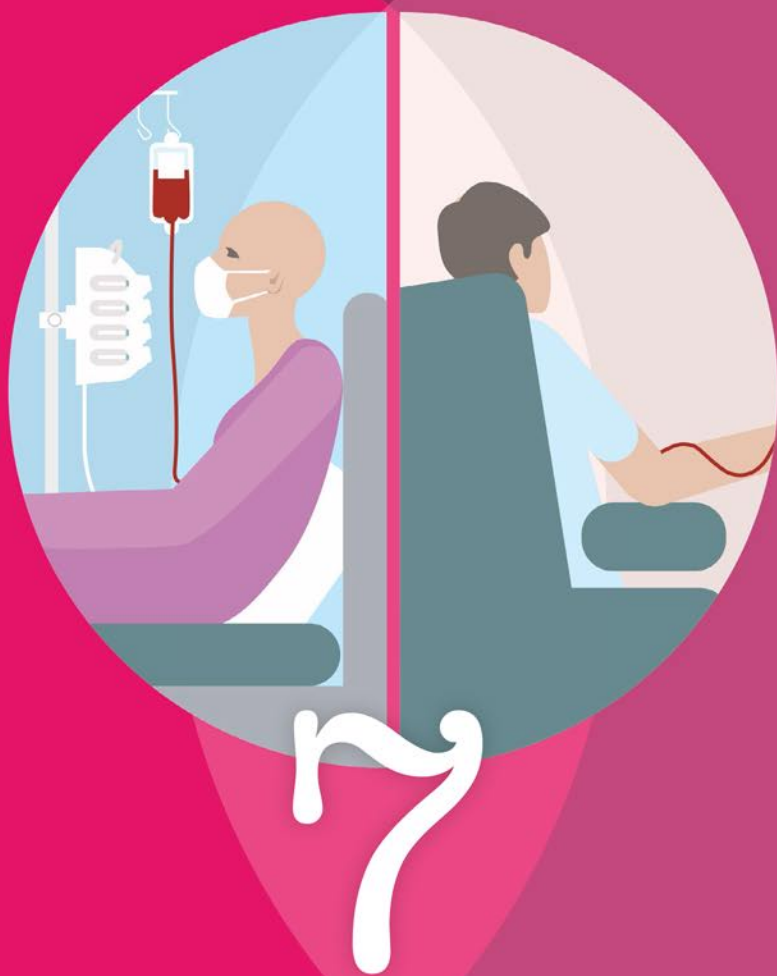
ПОЛОВАЯ ЖИЗНЬ МУЖЧИН ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК

- Вы можете возобновить половую жизнь, когда количество тромбоцитов превысит 50 000 / мкл.
- Сохраняйте чистоту и занимайтесь безопасным сексом с одним здоровым партнером, используя барьерный метод контрацепции.
- Используйте водорастворимые смазывающие вещества во время полового акта.
- Если вы принимаете или принимали препарат под названием микофенолата мофетил, вам необходимо использовать противозачаточные средства в течение 6 месяцев после прекращения приема этого препарата. Микофенолата мофетил вызывает врожденные дефекты. Сперма может изменить свой цвет (коричневый, оранжевый) после аллогенной ТГСК, это связано с химиотерапией, однако это кратковременно. Если сохраняются стойкие коричневые выделения, боли или другие проблемы, сообщите врачу. Через 6 месяцев после трансплантации проверьте уровень тестостерона с помощью анализов крови.

ПУТЕШЕСТВИЕ И ОТПУСК

Следует избегать путешествия в первый год после аллогенной ТГСК или до окончания приема иммуносупрессивных препаратов. Если вы решили поехать в путешествие:

- проконсультируйтесь у врача, необязательно гематолога, это может быть врач общей практики, семейный доктор;
- консультация должна быть заблаговременной;
- уточните необходимость выполнения вакцинации перед поездкой (иногда за 4 и более недели);
- выберите место отдыха с хорошо развитой инфраструктурой и доступной медицинской помощью;
- наличие страховки обязательно;
- следует отказаться от непривычной еды и питья (исключить сырую рыбу или мясо, кубики льда);
- возьмите с собой лекарства, в том числе антибактериальные препараты. Если вам стало плохо в путешествии, обратитесь к врачу. Рассмотрите возможность прервать путешествие.



ОБЩЕНИЕ
С НЕРОДСТВЕННЫМ
ДОНОРОМ

Решение пациента переписываться или раскрывать личную информацию донору костного мозга или стволовых клеток крови – это индивидуальное решение.

Личности донора и реципиента должны оставаться конфиденциальными в течение как минимум двух лет после даты трансплантации. Однако донор и реципиент могут переписываться анонимно. Следует учитывать, что некоторые донорские центры не разрешают анонимный контакт.

Любая корреспонденция или подарки (недорогие сувениры) будут тщательно проверены координатором центра ТКМ и координатором донорского центра. Они гарантируют, что вся личная информация (имя, фотографии, контакты) будет удалена перед отправкой.

Нет никакой гарантии, что донор ответит.

Если через 2 года после аллогенной ТГСК вы захотите раскрыть личную информацию неродственному донору, свяжитесь со своим врачом, вам надо будет подписать согласие о передаче личной информации и ждать, что донор тоже согласится.



Рис. № 22 Доноры ГСК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

The page features a light pink background with a large, faint, overlapping circular graphic in the center. The graphic consists of two overlapping circles, one in a slightly darker shade of pink and one in a lighter shade, creating a central area of intersection. The page is ruled with horizontal white lines for writing, with approximately 25 lines in total. The text 'ДЛЯ ЗАМЕТОК' is located in the top right corner.

Уважаемый пациент!

В этой брошюре мы объяснили и затронули самые актуальные вопросы для пациентов и их родственников перед и после аллогенной ТГСК.

Наша трансплантационная команда сделает все от нас зависящее, чтобы навсегда вылечить вашу болезнь! Эта цель не может быть достигнута без вашей помощи и работы, но ваша жизнь того стоит!

Если у вас остались вопросы или необходима дополнительная информация, пройдите по ссылке на портал отделения ТКМ, где представлены видеоматериалы и лекции, освещающие самые актуальные темы для пациентов перед и после аллогенной ТГСК,

<https://tkm.blood.ru/>

Коллектив отделения ТКМ НМИЦ гематологии Минздрава России





**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Адрес: Москва, 125167, Новый Зыковский проезд, д. 4
(вход со стороны 1-й улицы 8 Марта)
+7 (495) 612-13-31 факс: +7 (495) 612-42-52



Единая справочная служба:

+7 (800) 775-05-82,
+7 (495) 612-45-51 (пн-пт: с 8:00 до 20:00)

Донорское отделение:

+7 (495) 612-35-33
(с 9:00 до 16:00 кроме выходных),

- **Проезд от м. «Динамо» (1-й вагон из центра), м. «Петровский парк»:** авт. 22, 132 и 318 (до остановки «Станция МЦД „Гражданская“»), 384, С484 (до остановки «Улица Верхняя Масловка»),
- 105 и 105к (до остановки «1-я улица 8-го Марта»).
- **От м. «Савёловская» (1-й вагон из центра):** авт. 384, С484 (до остановки «Улица Верхняя Масловка») авт. 727 (до остановки «Станция МЦД „Гражданская“»).

Больше информации на сайте:

<http://www.blood.ru/kontakty.html>

