

АЛГОРИТМЫ МОНИТОРИНГА ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА

Канд. мед. наук Т.С. Константинова

В мире ежегодно выполняется около 50 000 операций по пересадке гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), но в России — немногим более 400 операций в год!

Трансплантация костного мозга (ТКМ) служит этапом в последовательной цепи оказания помощи пациентам с опухолевыми и неопухолевыми заболеваниями крови. ТКМ зарекомендовала себя как один из самых эффективных методов лечения злокачественных заболеваний крови. При проведении ТКМ предполагается большая продолжительность наблюдения за каждым больным (до 5–7 лет), что требует большого количества специалистов для оказания этого вида медицинской помощи. При ТКМ необходимо определение четкого порядка взаимодействия всех участников и обоснованное планирование многих составляющих данного процесса.

Одна из ведущих проблем — создание и поддержание информационного блока, что включает:

- определение обязательного объема информации по реципиенту, донору, самой процедуре трансплантации;
- определение и порядок исследования мониторируемых показателей;
- порядок создания, использования информационных баз данных;
- системный анализ имеющихся данных.

Основная проблема внедрения ТКМ заключается в отсутствии национальной программы по трансплантации ГСК, в которой необходимо предусмотреть научно-методический, технологический, организационный и информационные блоки.

ГУЗ СОКБ № 1 г. Екатеринбург — одна из немногих клиник РФ, проводящая на сегодня трансплантации ГСК. Внедрение ТКМ в Екатеринбург началось в 1992 г., когда была разработана региональная программа развития ТКМ (1992–1994 гг.). Первая аутологичная трансплантация (аутоТКМ) была выполнена в 1997 г., первая аллогенная (аллоТКМ) — в 2002 г. В настоящее время аутоТКМ активно развивается, проводится отработка всех составляющих при проведении родственной аллоТКМ и подготовка к неродственной ТКМ в региональном центре. Трансплантационная активность в гематологическом центре на базе ГУЗ СОКБ № 1 г. Екатеринбурга представлена в табл. 1 и на рис. 1.

Основными этапами программы развития ТКМ в Свердловской области в 1992–1994 гг. были:

- учеба сотрудников больницы методикам отбора и проведения ТКМ в ведущих трансплантационных клиниках;
- реконструкция помещений гематологического отделения под требования ТКМ;



- определение технологической цепочки проведения ТКМ на базе клиники;
- внедрение необходимых лабораторных, лечебных методик в практику областной больницы;
- заключение договоров с другими медицинскими учреждениями области на недостающие методики и технологии.

Также были разработаны основные алгоритмы применения интенсивных протоколов лечения в предтрансплантационный период. Определены показания и противопоказания к ТКМ на разных этапах течения болезни: в момент диагностики, при неэффективности терапии первой линии, при рецидиве заболевания, а также при невозможности достижения ремиссии заболевания другим видом лечения.

Перечень основных стандартных методик и подходов по технологии ТКМ:

- Забор трансплантатов для ТКМ.
- Выбор и применение режима кондиционирования.

- Ведение нейтропенической лихорадки.
- Диагностирование и ведение пульмональных осложнений ТКМ.
- Диагностика и ведение грибковых осложнений.
- Диагностика и ведение веноокклюзионной болезни.
- Ведение тромбоцитопении и кровотечений, геморрагического цистита, тошноты и рвоты, терминального состояния у пациента.
- Диагностика и ведение повреждения трансплантата.
- Ведение больных при несовместимости по ABO.
- Диагностика и ведение цитомегаловирусной инфекции.
- Диагностика и ведение других вирусных инфекций у больных со сниженным иммунитетом.
- Методология и применение HLA-типирования.
- Основы назначения и коррекции иммуносупрессивной терапии при аллоТКМ.
- Диагностика и ведение острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ).
- Диагностика и ведение посттрансплантационного иммунодефицита.
- Контроль за гематологической химерой.

Залог успешного проведения ТКМ — умелое сочетание диагностики и лечения у каждого конкретного больного. Это подразумевает четкое знание самой технологии ТКМ, условий для ее проведения, оценку показаний к ТКМ, правильную подготовку, оптимальный выбор вида ТКМ и сроков ее выполнения, регистрацию и мониторинг на всех этапах трансплантации.

Организационные аспекты ТКМ являются ключевыми в становлении операций по пересадке костного мозга. В Свердловской области гематологическая служба вместе с ТКМ относятся к подразделениям многопрофильной больницы. ТКМ — одна из многих видов высокотехнологичной медицинской помощи со стандартной программно-целевой формой финансирования. В клинике проводятся трансплантации почек, печени, сердца, костного мозга. В рамках многопрофильной клинической больницы гематологические пациенты получают все необходимые виды консультативной, диагностической и лечебной помощи, в т. ч. и по сопутствующим заболеваниям.

Подготовка к ТКМ в нашей области начинается с первичного

обращения пациента за медицинской помощью. На 1-м этапе проводится оказание первичной медико-санитарной помощи гематологическим больным, которое возможно в любом медицинском учреждении области с установлением предварительного диагноза, симптома, синдрома. Врач любой специальности может заполнить стандартный бланк запроса на консультацию гематолога и отправить его по электронной почте в областной гематологический центр. Обработка запроса проводится в день его поступления с последующей отсылкой талона на прием к врачу-гематологу по месту запроса по электронной почте.

Поскольку для успеха ТКМ требуется своевременная и правильная диагностика варианта заболевания, на 2-м этапе (амбулаторно-поликлинический прием гематолога) выполняется диагностика и верификация варианта заболевания с привлечением ряда специализированных лабораторий (клинической, иммуногистохимии, иммунофенотипирования, цитогенетики, молекулярной генетики), обеспечивается обследование в отделениях лучевых методов диагностики и функциональной диагностики.

На 3-м этапе при определении программы лечения у конкретного больного проводится планирование трансплантации ГСК. Это амбулаторный или, чаще, стационарный этап, включающий оценку варианта заболевания, выбор, подготовку и проведение основной программы лечения. Сюда же входит оценка прогноза сохранения полной ремиссии на фоне выбранной программы лечения и предварительное планирование ТКМ.

Отбор на трансплантацию начинается на этапе оценки результатов лечения по протоколу интенсивной полихимиотерапии на 4-м этапе. На 5-м этапе продолжается основная программа лечения. Окончательный отбор на ТКМ и выбор варианта ТКМ происходят на 6-м этапе после оценки результатов лечения (включая минимальную остаточную болезнь — МОБ).

Ниже представлены основные этапы трансплантации ГСК:

- 7-й этап (стационарный) — заготовка трансплантата у пациента/донора;
- 8-й этап (стационарный, блок ТКМ) — выполнение кондиционирования;
- 9-й этап (стационарный, блок ТКМ) — инфузия трансплантата;

10-й этап (стационарный, блок ТКМ) — ранний посттрансплантационный период, профилактика и коррекция посттрансплантационных осложнений.

Приживление и функционирование трансплантата ГСК и костного мозга — новая реальность и новые проблемы:

11-й этап (чаще амбулаторно-поликлинический) — начало иммунной реконституции (до 3–4 мес. наблюдения);

12-й этап (амбулаторный) — поздний посттрансплантационный период (до 3 лет наблюдения);

13-й этап — диспансерное наблюдение.

Международные и национальные организации определяют правила и стандарты работы по клиническому, лабораторному, аферезному, информационным отделениям ТКМ. Все они имеют целью улучшение качества помощи пациентам, получившим трансплантацию ГСК. Ниже приведен основной список этих организаций и электронные адреса некоторых из них. На указанных сайтах можно получить необходимый перечень информации для подготовки, проведения и мониторинга ТКМ.

FDA — U. S. Food and Drug Administration Therapy (<http://www.fda.gov/default.htm>)

ISCT — International Society for Cellular Therapy (<http://www.celltherapysociety.org>)

EBMT — European Group for Blood and Marrow Transplantation (<http://www.ebmt.org>)

APBMT — Asia Pacific Blood and Marrow Transplantation

WBMT — Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation

FACT — Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy (<http://www.factwebsite.org>)

JACIE — Joint Accreditation Committee — ISCT and EBMT (<http://jacie@ebmt.org>)

CIBMTR — Center for International Blood and Marrow Transplant Research (<http://www.cibmtr.org>)

NMDP — National Marrow Donor Program

Национальные группы по трансплантации ГСК (германская, австрийская, британская и многие другие):

ASHI — American Society for Histocompatibility and Immunogenetics

EFI — European Federation for Immunogenetics

NMDP — National Marrow Donor Program

Таблица 1. Трансплантация костного мозга в 1997–2009 гг.

Группы заболеваний	Нозология	аутоТКМ	аллоТКМ	Всего
Лейкоз	ОМЛ	13	10	23
	ОЛЛ	5	7	12
	ХМЛ	0	2	2
	МДС	0	4	4
Лимфомы	ЛХ	58	1	59
	НХЛ	40	2	42
Миелома	ММ	70	1	71
Солидные опухоли	РМЖ	1	0	1
	Другая	3	0	3
Аутоиммунные заболевания	РС	18	0	18
Всего		205	27	232

Сокращения: ЛХ — лимфома Ходжкина; МДС — миелодиспластический синдром; ММ — множественная миелома; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ — острый миелоидный лейкоз; РМЖ — рак молочной железы; РС — рассеянный склероз; ХМЛ — хронический миелолейкоз.

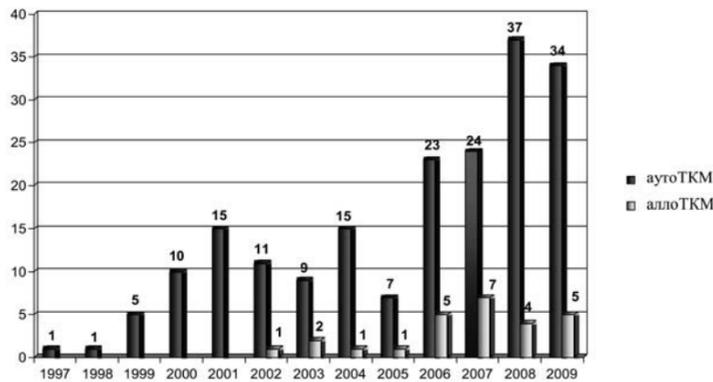


Рис. 1. Трансплантационная активность в гематологическом центре г. Екатеринбурга

WMDA — World Marrow Donor Association (<http://www.worldmarrow.org>)
 NETCORD — International NETCORD Foundation (<http://www.netcord.org>)
 WMDW — Bone Marrow Donor Worldwide (<http://www.bmdw.org>)

Информационный блок — основа для рационального использования ТКМ. Информация, необходимая для работы специалиста гематолога-трансплантолога по мониторингованию пациентов после аллоТКМ и генной ТКМ, может быть разделена на регистрационные документы, документы для мониторинга наблюдения за основными индикаторами ТКМ и документы текущих осмотров. Некоторые из документов вносятся в базы международного и национального регистров ТКМ, другие — предназначены для индивидуального наблюдения за пациентом и остаются в его первичной документации.

На сегодня мы как клиническое отделение, проводящее ТКМ, собираем информацию по следующим направлениям.

1. Основные регистрационные документы.
 - 1.1. Регистрационный лист в базе (по раковому регистру).
 - 1.2. Анамнез.
 - 1.3. Лист регистрации диагноза.
 - 1.4. Биологическая карта реципиента (группа крови, HLA-типирование, аллергия).
 - 1.5. Биологическая карта донора и регистрационная часть трансплантата.
 - 1.6. Вид ТКМ и регистрация в базе данных ТКМ.
 - 1.7. Режим кондиционирования. Дата ТКМ.
 - 1.8. Лист регистрации проявлений РТПХ.

2. Основные документы для мониторингового наблюдения за пациентом.

- 2.1. Лист регистрации обращений за медицинской помощью с текущим диагнозом.
- 2.2. Лист мониторинга МОБ.
- 2.3. Лист проведенного протокола лечения до ТКМ, регистрация ответа на лечение.
- 2.4. Лист регистрации переливаний компонентов крови.
- 2.5. Лист регистрации изосерологических осложнений.
- 2.6. Регистрация и мониторинг инфекционных осложнений.
- 2.7. Лист регистрации токсических осложнений ТКМ.
- 2.8. Лист рентгенологических и КТ/МРТ-исследований.
- 2.9. Регистрация ЭКГ, ЭхоКГ.
- 2.10. Протоколы УЗИ.
- 2.11. Статус пациента по лабораторным анализам с полным перечнем проведенных исследований.
- 2.12. Осложнения посттрансплантационного периода.
- 2.13. Иммунная реконституция.
- 2.14. Лист регистрации приживления трансплантата.
- 2.15. Лист применения гранулоцитарных колониестимулирующих факторов.
- 2.16. Лист мониторинга химеры.
- 2.17. Выбор режима профилактики РТПХ, дозы и уровень иммуносупрессивной терапии, в т. ч. при РТПХ.
- 2.18. Перечень работ и услуг (манипуляции, операции, осмотры специалистов и т. д.).
- 2.19. Перечень используемых медикаментов.

3. Лист осмотра больного во время визита или при госпитализации. Регистрационная часть:

- Диагноз и статус на момент ТКМ.
- ТКМ.

- Статус болезни после ТКМ.
- Жалобы.
- Соматический статус.
- Выбор объема исследований из перечня лабораторных и инструментальных методик (по показаниям).
- Оценка кроветворения.
- Оценка иммунного статуса.
- Оценка уровня химеры.
- Оценка уровня МОБ.
- Оценка проявлений РТПХ.
- Профилактика и лечения РТПХ.

Уровень иммуносупрессоров в сыворотке крови. Заключение после осмотра:

- Срок после ТКМ.
- Диагноз и статус на момент текущего осмотра.
- Уровень химеры на дату последнего определения.
- Прежние осложнения и их статус.
- Регистрация вновь возникших осложнений.

Рекомендации:

- По проводимой иммуносупрессивной терапии: препарат/доза.
- По профилактике и лечению инфекций и других осложнений.
- Рекомендации по нутритивной и метаболической поддержке.
- Выписка рецептов на лекарственные средства.
- Рекомендации по труду и отдыху, помощь в решении социальных проблем.

Дневник пациента:

- Поскольку стандартной информации на русском языке для пациента пока нет, мы рекомендуем готовить вопросы перед визитом к врачу заранее, аккуратно записывать жалобы, в отдельной папке хранить выписки из стационара и заключения после предыдущих посещений клиники.

Вся информация по ТКМ, несомненно, достойна компьютерной обработки!

Представляем наш опыт отбора пациентов на ТКМ при проведении лечения по протоколу ГНЦ РАМН ОМЛ 06.06 (2006–2009 гг.). В протокол за 4 года включен 51 пациент (33 мужчины, 18 женщин). Средний

Таблица 2. Результаты лечения по протоколу ГНЦ РАМН ОМЛ 06.06

Показатель	Пациенты	
	n	%
1-я полная ремиссия	23 из 51	45,1
2-я полная ремиссия	33 из 47	70,2
Резистентность	7 из 47	14,8
Ранняя летальность	8 из 51	15,6
Смерть в ремиссии	3 из 33	9,1
Рецидивы	6 из 33	18,1

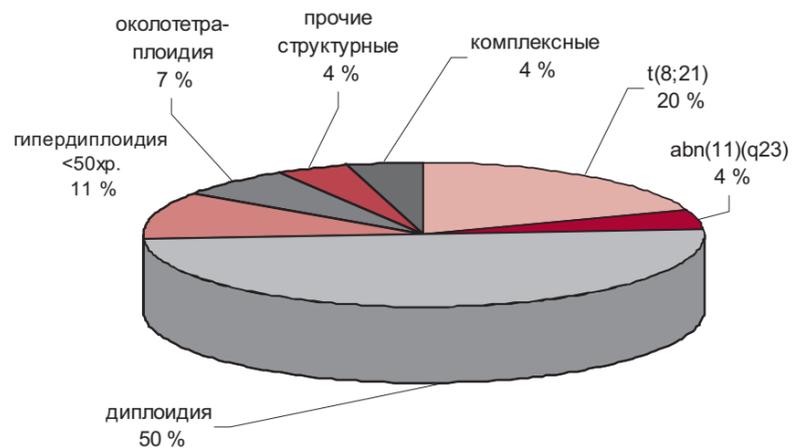


Рис. 2. Распределение пациентов в зависимости от варианта генетических аномалий* (n = 46)
 * inv(16) не определялась.

Таблица 3. Частота реакции «трансплантат против хозяина»

	Стадия РТПХ	ОЛ	ХМЛ	МДС	НХЛ + ЛХ	ММ
Острая РТПХ	I	5	1	0	0	0
	II	2	0	1	0	0
	III	0	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0
Хроническая РТПХ	I	3	0	0	0	0
	II	4	1	0	0	0
	III	2	0	0	0	0
	IV	0	0	0	0	0

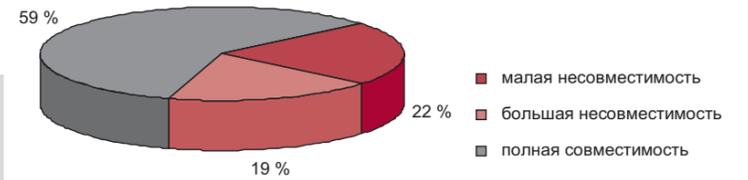


Рис. 3. Совместимость по ABO-системе

возраст 43,3 года (мужчины — 45,1 года, женщины — 43,2 года). Цитогенетические исследования проведены у 49 (94,7 %) пациентов, можно было оценить — у 46 (88,4 %). Распределение пациентов в зависимости от варианта генетических аномалий представлено на рис. 2; результаты лечения — в табл. 2.

По разным причинам не смогли выполнить весь протокол лечения 14 (27 %) из 52 пациентов. Ввиду отсутствия в данной группе больных с inv(16) практически всем пациентам было показано проведение аллоТКМ. Трансплантационная активность: из 33 пациентов, у которых достигнута полная ремиссия, 17 рассматривались как кандидаты на ТКМ. Из 7 кандидатов на аллоТКМ (имели сиблингов) 3 оказались HLA-совместимыми, им выполнена аллоТКМ. Из 14 кандидатов на аутоТКМ 3 отказались от операции, 7 — отклонены по медицинским причинам, 4 — выполнена аутоТКМ. Кроме того, в нашем центре проведены ТКМ пациентам из других гематологических центров региона, получавшим лечение по рассматриваемому протоколу: 2 аллоТКМ и 3 аутоТКМ. Итого в рамках протокола ОМЛ 06.06 в нашем центре с применением ТКМ пролечено 12 пациентов (5 аллоТКМ и 7 аутоТКМ). Таким образом, из 51 пациента, взятого в протокол ГНЦ РАМН ОМЛ 06.06, всего 3 (6 %) пациента получили лечение методом родственной аллоТКМ, а нуждались в ней — 17 (33 %).

Группу больных, которым проведена родственная аллоТКМ в ГУЗ СОКБ № 1 г. Екатеринбурга в период 2002–2009 гг., составили 27 пациентов со средним возрастом 28 лет (диапазон 18–48 лет, медиана 28,9 года), 14 женщин и 13 мужчин. В соответствии с диагнозом они распределились следующим образом: большинство (62,9 %) — острые лейкозы (ОМЛ — 10, ОЛЛ — 7), МДС — 3 (17,6 %), ПНГ (пароксизмальная ночная гемоглобинурия) — 1 (3,7 %), ММ — 1 (3,7 %), НХЛ и ЛХ — 3 (17,6 %),

ХМЛ — 2 (7,4 %). Среднее время от диагностики заболевания до аллоТКМ составило 8 мес. (диапазон 1–42 мес.). Миелоаблятивное кондиционирование проводилось в 14 (51,8 %) случаях, немиелоаблятивное — в 13 (48,2 %). Средний возраст родственных доноров (12 женщин и 15 мужчин) составил 23 года (диапазон 14–50 лет, медиана 25 лет). Соотношение в группе донор/реципиент: мужчины/мужчины — 8 (29,6 %), мужчины/женщины — 9 (33,3 %), женщины/мужчины — 5 (18,5 %), женщины/женщины — 5 (18,5 %). Для трансплантации периферические стволовые клетки использовались в 26 (96,3 %) случаях, костный мозг — в 1 (3,7 %). Среднее количество периферических стволовых клеток (CD34+) составило $9,2 \times 10^6/\text{кг}$. Среднее время до восстановления показателя кроветворения было следующим: для гранулоцитов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$) — 16 дней (диапазон 12–33 дня); для тромбоцитов ($> 50 \times 10^9/\text{л}$) — 19 дней (диапазон 10–90 дней). Совместимость реципиентов и доноров по системе ABO представлена на рис. 3; частота РТПХ при аллоТКМ — в табл. 3. Трансфузия донорских лимфоцитов проводилась 5 пациентам при прогрессировании заболевания.

В группе острых лейкозов 100-дневная летальность, связанная с ТКМ, наблюдалась в 2 из 17 случаев. В ремиссии после ТКМ было 15 пациентов, рецидив возник у 8, 1 больной умер от осложнений ТКМ на фоне РТПХ. В настоящее время живы 7 пациентов.

Из пациентов других групп (МДС, ПНГ и ХМЛ) все живы в полной ремиссии; больной ММ жив в настоящее время, через 2 года после ТКМ у него развился рецидив; во всех случаях рефрактерных лимфом после ТКМ ремиссия достигнута не была, пациенты погибли от прогрессирования основного заболевания.

Медиана выживаемости по всей группе пациентов составила 33 мес.

Таким образом, можно констатировать, что ТКМ важна для пациентов,

имеющих факторы плохого прогноза течения онкогематологических заболеваний. Они должны планироваться у большей части пациентов с гемобластомами. аллоТКМ — неотъемлемая часть протоколов ведения больных с гемобластомами, востребованы и выполнимы на уровне региональных центров гематологии. Возможность получить родственную аллоТКМ у пациентов ограничена по объективным причинам. Необходимо развивать технологии неродственной аллоТКМ.

Нам представляется, что основными путями решения проблем развития ТКМ в РФ могут быть:

- создание программы развития ТКМ на национальном и/или региональных уровнях в РФ. Трансплантация должна быть рассмотрена и запланирована у каждого больного с впервые диагностируемым онкогематологическим заболеванием (учитывают показания, противопоказания, условия проведения);
- создание организационных условий для внедрения ТКМ в широкую практику здравоохранения. Предполагаемая структура гематологической трансплантационной службы должна включать:
 - кабинет гематолога первичный (первичный скрининг на ТКМ);
 - кабинет гематолога/трансплантолога предтрансплантационного приема;
 - кабинет гематолога/трансплантолога посттрансплантационного приема;
 - дневной стационар коррекции осложнений посттрансплантационного периода;
 - стационарный блок трансплантации ГСК;
 - стационарный блок коррекции осложнений посттрансплантационного периода;
 - медицинские подразделения и персонал служб сопровождения ТКМ, медицинский и технический персонал подразделений информационного сопровождения ТКМ.