

Градации интенсивности и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга

С.Н. Абдусаламов, К.Н. Мелкова, Т.З. Чернявская, А.А. Афанасенков

РЕФЕРАТ

Gradation of intensity and approaches to optimization of supportive care after bone marrow transplantation

S. Abdusalamov, K. Melkova, T. Chernyavskaya, A. Afanasev

SUMMARY

The paper analyses the literary data, as well as authors' own experience of incidence of serious complications and mortality in the first 100 days after haematopoietic cell transplantation (HCT), and risk factors are identified. The gradation of intensity of supportive care and approaches to its optimization are offered. By using their own large material (181 HCT) authors have shown that principles of management patients with high risk of serious complications widespread on a group of patients with more favorable prognosis may substantially improve outcomes.

Keywords:

stem cell transplantation, intensity of supportive care.

N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

Контакты: sergeyhome@mail.ru

Принято в печать: 3 декабря 2009 г.

В статье проанализированы литературные и собственные данные по частоте развития угрожающих жизни осложнений и летальности в первые 100 дней после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Приведены факторы риска развития тяжелых трансплантационных осложнений. Предложены градация интенсивности сопроводительной терапии и пути ее оптимизации. На значительном собственном материале (181 трансплантация) показано, что распространение принципов ведения пациентов с высоким риском тяжелых осложнений на прогностически более благоприятную группу больных приводит к значительному улучшению исходов ТГСК.

Ключевые слова

трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, интенсивная сопроводительная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — важная терапевтическая стратегия в лечении многих гематологических, онкологических и ряда неопухолевых заболеваний. В настоящее время в мире ежегодно выполняется более 50 000 трансплантаций и их число растет.¹ Однако посттрансплантационная летальность остается одним из основных факторов, ограничивающих использование данного высокоэффективного метода лечения. Несмотря на снижение показателей летальности за последнее десятилетие, она остается клинически значимой, составляя около 10% для аутологичных ТГСК при лейкозах, 5–10% при лимфомах и солидных опухолях и 15% для аллогенных HLA-идентичных родственных ТГСК.¹ Неблагоприятный исход, как правило, обусловлен возможностью развития серьезных и потенциально угрожающих жизни осложнений, особенно в раннем посттрансплантационном периоде (в первые 100 дней после ТГСК). В зависимости от возраста пациента, диагноза, сопутствующей патологии, режима кондиционирова-

ния и степени HLA-совместимости у 20–50% пациентов возникнет одно или большее количество серьезных осложнений, связанных с трансплантацией. Токсичность режима подготовки, другая лекарственная токсичность, реакция «трансплантат против хозяина», инфекции являются достаточно частыми и общепризнанными осложнениями ТГСК.² Одним из наиболее важных факторов, определяющих вероятность развития трансплантационных осложнений, является тип трансплантации, поскольку риск развития тяжелых осложнений существенно выше у пациентов после аллогенной ТГСК.^{3–6}

Посттрансплантационные осложнения — комплексная и мультидисциплинарная проблема, обуславливающая необходимость проведения интенсивной терапии (ИТ) и/или мероприятий по поддержанию жизненных функций. По данным литературы, у 30–40% пациентов после аллогенной ТГСК и у 15–20% пациентов после аутологичной ТГСК возникает необходимость в интенсификации наблюдения и лечения: частом измерении физиологических показателей, проведении мониторинга гемодинамики, неинвазивного

кардиомониторинга, пульс-оксиметрии, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или гемодиализа в течение первых 3 мес. посттрансплантационного периода.⁷ Высокая частота осложнений, связанных с режимом кондиционирования, цитопений и иммуносупрессией, приводит к тому, что от 11 до 40% пациентов будут нуждаться в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на каком-либо этапе лечения.^{8,9}

Исторически сложилось мнение, что исход лечения пациентов, госпитализированных в ОРИТ в первые 100 дней после ТГСК, крайне пессимистичен.^{4,10,11} В большой серии исследований, проведенных в 1992 г., летальность у пациентов, перенесших трансплантацию и находившихся в ОРИТ на ИВЛ, составила более 96%.¹¹ Там же было показано, что из 348 больных, находившихся на ИВЛ в среднем 8 дней, только 3% остались в живых через 6 мес., при этом старший возраст, трансплантация на фоне прогрессирования основного заболевания и НЛ-несовместимость были определены как факторы неблагоприятного исхода. В серии исследований 1996 г. из 865 пациентов, находившихся на ИВЛ, только 53 были выписаны из стационара. Причем в 398 случаях, в которых ИВЛ сочеталась с инотропной поддержкой более 4 ч, а также с печеночной или почечной недостаточностью, смертность составила 100%.¹² В большом числе литературных публикаций акцент был сделан на факторах летальности пациентов после ТГСК и практической значимости различных прогностических шкал для принятия решения о прекращении терапии.¹³ За последние 10 лет отмечается значительное улучшение исходов у перенесших трансплантацию пациентов, переведенных в ОРИТ.^{9,14-16} В двух современных исследованиях выживаемость в течение 12 мес. составила 21 и 21,6%,^{7,14} причем у 209 пациентов, у которых применялась ИВЛ, выживаемость составила 10,6%.¹⁴ Несмотря на то что прогноз этой группы больных остается неблагоприятным, рациональное зерно в проведении ИТ у большинства таких пациентов есть. На сегодняшний день общая выживаемость больных на ИВЛ составляет около 20%, а у пациентов, не требующих инотропной поддержки, достигает 45,8%.¹⁷

Можно выделить несколько факторов, определяющих прогресс результатов лечения тяжелых больных после трансплантации.

Отбор пациентов. Внедрение в клиническую практику современных схем предтрансплантационного обследования с определением критериев принципиальной годности пациента к ТГСК (например, масса тела, фракция выброса левого желудочка, лабораторные показатели, тесты функции внешнего дыхания, газообмена и др.) и вероятности благоприятного исхода трансплантации (пол, возраст, индекс Карновского, диагноз, фаза болезни, сопутствующие заболевания и т.п.) позволяют предложить больному оптимальный для него вид ТГСК и режим кондиционирования.

Раннее выявление пациентов с высоким риском развития органических нарушений. Во многих исследованиях продемонстрирована клиническая эффективность простых шкал балльной оценки, основанных на мониторинге физиологических параметров пациента (Modified Early Warning Score (MEWS) — модифицированная система раннего предупреждения,¹⁸ Patient-at-risk team (PART) — определение пациента с факторами риска ухудшения состояния¹⁹ и Medical Emergency Team (MET) — критерии вызова реанимационной бригады²⁰). Показано, что внедрение в клиническую практику подобных шкал позволяет в ранние сроки идентифицировать пациентов с риском развития угрожающих жизни осложнений, своевременно скорректировать и интенсифицировать проводимую терапию, улучшив тем самым исход лечения.

фицировать проводимую терапию, улучшив тем самым исход лечения.

Улучшение технических возможностей в поддержании жизненных функций в ранний посттрансплантационный период. Например, острая дыхательная недостаточность является наиболее частой причиной перевода пациентов после ТГСК в ОРИТ,⁹ причем более 50% из них нуждаются в интубации трахеи и ИВЛ, что существенно повышает летальность.¹³ Однако современные методы респираторной поддержки, в частности неинвазивная вентиляция с положительным давлением, снижают потребность в проведении интубации трахеи и инвазивной вентиляции (соответственно уменьшается частота развития пневмоний, связанных с ИВЛ) и улучшают исход у иммунокомпрометированных пациентов с дыхательной недостаточностью.²¹

Улучшение исходов лечения обусловлено ранним выявлением и своевременной коррекцией признаков органной недостаточности в посттрансплантационный период. В идеале у пациентов с высоким риском развития критических состояний реаниматолог должен быть полноценным членом врачебной бригады, обладающим достаточным уровнем знаний в гематологии и онкологии.²²

Решение о том, где лечить пациента после ТГСК, требующего технически сложного ухода, неоднозначно, оно базируется главным образом на том, какая обстановка наилучшим образом отвечает потребностям пациента. Учитываются такие важные составляющие, как расположение ОРИТ по отношению к отделению трансплантации костного мозга (оТКМ); размер палаты, изолированность и очистка воздуха в ОРИТ; достаточное количество обученного персонала; расположение и доступность необходимых лабораторий, таких как экспресс-лаборатория; прогнозируемая тяжесть состояния больного.

В настоящее время как в России, так и за рубежом большинство оТКМ переводят пациентов с угрожающими жизни осложнениями в традиционное или в специализированное ОРИТ (последнее доступно лишь в крупных трансплантационных центрах). Однако значительная часть оТКМ продолжает вести пациентов самостоятельно на всех этапах лечения. Некоторые центры выделяют в ОРИТ специальные койки для посттрансплантационных пациентов, расположенные отдельно от остальных коек ОРИТ. Отделениями ТКМ также практикуется модифицированная неотложная терапия, когда пациент переводится в ОРИТ только при необходимости выполнения инвазивного мониторинга и/или ИВЛ. Те оТКМ, которые оставляют тяжелых больных у себя, нуждаются в привлечении консультантов-специалистов (в частности, специально обученного реаниматолога) для обеспечения адекватного ведения пациента.

Таким образом, можно выделить четыре типа организации интенсивной терапии:

- 1-й тип — перевод всех пациентов после ТГСК в ОРИТ;
- 2-й тип — проведение всех этапов ИТ на базе оТКМ;
- 3-й тип — организация специализированных коек в ОРИТ с соответственно обученным персоналом для ведения пациентов, перенесших трансплантацию;
- 4-й тип — выполнение модифицированной неотложной терапии в оТКМ и перевод в ОРИТ только для инвазивного мониторинга и/или ИВЛ.

Решение о переводе пациента после трансплантации в ОРИТ — сложный и иногда спорный процесс. По сути, после ТГСК пациенты нуждаются в сопроводительной интенсивной терапии на протяжении всего госпитального периода. Однако ключевым является определение момента изменения клинической ситуации и необходимости перехода на другой уровень интенсивности проводимой терапии. За-

частую без участия врача-реаниматолога принять такое решение крайне сложно. Поскольку врач-реаниматолог часто не в состоянии вовремя распознать и оценить тяжесть состояния больного, придавая значение знакомым показателям и ориентируясь на привычные критерии, он продолжает лечить пациента от тех проблем, которые ему кажутся наиболее важными, в то время как критическое повреждение функций жизненно важных органов уже есть.²² Трансплантационные отделения, переводящие своих пациентов в ОРИТ, обычно устанавливают формальные критерии, определяющие обоснованность и необходимость перевода. Решение о переводе наиболее часто зависит от уровня технологического обеспечения и качества медицинского ухода, необходимого для восстановления гомеостаза пациента. В табл. 1 предлагается образец критериев для перевода в ОРИТ.²³

У многих пациентов, переведенных в ОРИТ, можно определить клинические признаки, которые имели место задолго до серьезного ухудшения их состояния (табл. 2).³ Ни один из этих признаков самостоятельно не определяет прогноз. Ежедневная оценка витальных функций в совокупности с результатами лабораторных тестов является решающей для быстрой идентификации пациентов с высоким риском развития полиорганной недостаточности и для своевременной коррекции сопроводительной ИТ, что повышает ее эффективность и значительно снижает потребность в переводе в ОРИТ.

Таблица 1. Критерии перевода пациентов с трансплантацией костного мозга в ОРИТ

Клиническая ситуация	Критерии состояния больного, требующие перевода в ОРИТ
Системные нарушения, требующие выполнения одного или нескольких приведенных мероприятий	<ul style="list-style-type: none"> Частый контроль витальных функций (каждые 15 мин или чаще) на протяжении более 2 ч Длительное назначение нескольких компонентов крови для достижения и поддержания стабильной гемодинамики Соотношение врач/пациент составляет 1:1 более 2 ч Необходимость постоянной работы медицинского персонала с пациентом на протяжении более 2 ч с перерывом менее 15 мин
Необходимость мониторинга, включающего один или несколько признаков	<ul style="list-style-type: none"> Инвазивный мониторинг, например внутриартериальный катетер, катетер Свана—Ганца и т.п. Кардиомониторинг при сердечных аритмиях Продолжительная пульс-оксиметрия (если невозможно в ОТКМ)
Необходимость жизнеподдержания	<ul style="list-style-type: none"> Респираторная поддержка Гемодинамическая поддержка: введение инотропных и вазоактивных препаратов для поддержания АД
Ухудшение состояния пациента, которое не может быть стабилизировано за 15 мин	<ul style="list-style-type: none"> Дыхательная, сердечно-сосудистая или неврологическая нестабильность Пациент с активным кровотечением и нестабильной гемодинамикой Диагноз угрожающего септического шока или септический шок

Таблица 2. Клиническая оценка состояния пациентов, имеющих высокий риск необходимости перевода в ОРИТ

Клинические и лабораторные показатели, требующие ежедневной оценки	Состояния, при которых необходима консультация врача-реаниматолога
Систолическое АД	Гипотензия, не отвечающая на инфузионную терапию и назначение антибиотиков широкого спектра
Сатурация кислорода	Длительная гипоксия (< 90%), подтвержденная газовым составом артериальной крови, несмотря на $FiO_2 > 40\%$
Масса тела	Длительное повышение массы тела (> 10%), рефрактерное к ограничению жидкости и введению диуретиков
Диурез	Олигурия (< 40 мл/ч) или повышение креатинина в плазме

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящий анализ была включена 181 ТГСК (из них 21 — повторная), выполненная у пациентов, проходивших обследование и лечение в ОТКМ и интенсивной химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за период 2005—2009 гг. Характеристика ТГСК представлена в табл. 3. ТГСК в абсолютном большинстве случаев (97,8%) была выполнена в рамках программ лечения гемобластозов, среди которых преобладали лимфопролиферативные заболевания. Рефрактерность основного заболевания к терапии на момент выполнения ТГСК зарегистрирована у 34,3% пациентов. Половина (51%) больных имела в анамнезе два и более факторов из следующих пяти: интервал от начала химиотерапевтического (ХТ) лечения до трансплантации более 1 года, наличие в анамнезе более 2 линий ХТ, более 9 курсов ХТ, лучевая терапия и ТГСК.

При выполнении 18 (10%) ТГСК были использованы режимы кондиционирования с максимальной миелоаблятивностью: тотальное терапевтическое облучение 12 Гр + циклофосфан 120 мг/кг (ТТО/ЦФ), бусульфид 16 мг/кг + циклофосфан 120 мг/кг (Бу/ЦФ) или мелфалан 140 мг/м² (Бу/М). Миелоаблятивный режим сниженной интенсивности — высокие дозы мелфалана (ВДМ) 200 мг/м² — применялся в 27% случаев.²⁴ В качестве источника ГСК наиболее часто использовались стволовые клетки периферической крови (СКПК).

Исследование по оптимизации тактики предупреждения и лечения угрожающих жизни осложнений при ТГСК у онкологических больных было начато в 2006 г. из-за необходимости принципиальной интенсификации лечебных программ, проводящихся в ОТКМ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Основной целью при этом являлось внедрение в клиническую практи-

Таблица 3. Характеристика трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток

Показатель	Всего (%)
Количество трансплантаций	181 (100,0)
Возраст больных, лет	16–60
Медиана	31
Пол	
Мужчины	105 (58,0)
Женщины	76 (42,0)
Диагноз	
Лимфома Ходжкина	79 (43,6)
Неходжкинские лимфомы	37 (20,4)
Множественная миелома	48 (26,5)
Лейкозы	13 (7,2)
Солидные опухоли	4 (2,2)
Фаза болезни на момент ТГСК	
Полная/частичная ремиссия	119 (65,7)
Рефрактерность к терапии	62 (34,3)
Тип ТГСК	
Аутологичная	171 (94,5)
Аллогенная	10 (5,5)
Режим кондиционирования	
ТТО/ЦФ, Бу/ЦФ, Бу/М	18 (10,0)
ВДМ-200	49 (27,0)
Немиелоаблятивные (ВЕАМ* и аналогичные)	114 (63,0)
Источник ГСК	
СКПК	139 (76,8)
СКПК + костный мозг	19 (10,5)
Костный мозг	23 (12,7)
Интенсификация сопроводительной терапии	47 (26,0)
Посттрансплантационная летальность	9 (5,0)

* ВЕАМ — кармустин, этопозид, цитарабин, мелфалан.

ку нашего центра выполнения аллогенных ТГСК и использования миелоаблятивных режимов кондиционирования, содержащих тотальное терапевтическое облучение (ТТО). Следует подчеркнуть, что ТТО с использованием электронного ускорителя осуществлялось впервые в России в рамках данного исследования. Как указывалось выше, миелоаблятивное кондиционирование и аллогенная трансплантация являются факторами, предсказуемо приводящими к увеличению частоты и тяжести посттрансплантационных осложнений и летальности, что и обусловило необходимость принципиального пересмотра и коррекции схем сопроводительной ИТ.

Поскольку все больные с ТКМ нуждаются в проведении ИТ, но только у части из них возникают угрожающие жизни осложнения, требующие дальнейшей интенсификации сопроводительного лечения,²⁵ были использованы некоторые критерии оценки состояния больного (табл. 4)³ и разработаны соответствующие им уровни интенсивности сопроводительной терапии.

Применена следующая градация интенсивности сопроводительной терапии (уровень интенсивности наблюдения и ведения больного).

1-й уровень — базовая интенсивная сопроводительная терапия (выделен зеленым цветом в табл. 4).

В ИТ базового уровня нуждается 100% больных, получивших предтрансплантационную химио- или химиолучевую

терапию. Объем сопроводительной терапии, условия ухода за пациентом и параметры для мониторинга планируются заранее и определяются главным образом особенностями выбранного режима кондиционирования. Контроль физиологических функций, представленных в табл. 4, и водно-электролитного баланса проводится планомерно каждые 6 ч с соответствующей рутинной коррекцией отклонений. Если проявления токсичности после ТГСК не выходят за рамки I степени тяжести (см. табл. 4), пациенты обычно не нуждаются в дальнейшей интенсификации сопроводительной терапии. Не будут нуждаться в дальнейшей интенсификации сопроводительной терапии более 50% пациентов после ТГСК.

2-й уровень — неотложная терапия (выделен желтым цветом в табл. 4).

Появление симптомов, соответствующих показателям «желтого» уровня, требует неотложного вмешательства дежурного персонала и консультации врача-реаниматолога и супервайзера, в роли которого в России традиционно выступает заведующий отделением. Последующий контроль мониторируемых параметров проводится каждые 30–60 мин с соответствующей коррекцией лечения до стабилизации состояния пациента. Может использоваться неинвазивный кардиомониторинг, пульс-оксиметрия. До 50% больных в посттрансплантационный период будут нуждаться в проведении неотложной ИТ. В таком лечении возникнет потребность у всех пациентов

Таблица 4. Лист наблюдения пациента с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Критерии оценки состояния пациента

Дата														
Время														
Частота дыхания в 1 мин	40													
	35													
	30													
	25													
	20													
	15													
	10													
	8													
SpO ₂ , %	91–100													
	85–90													
	< 84													
O ₂ , %														
Систолическое АД, мм рт. ст. (если ЧСС превышает систолическое АД — желтый уровень)	> 190													
	180													
	170													
	160													
	150													
	140													
	130													
	120													
	110													
	100													
	90													
	80													
70														
60														
50														
40														
ЦВД														

Окончание на следующей странице

Пульс, уд./мин	> 141																			
	121–140																			
	41–120																			
	< 40																			
Температура, °С	39,0																			
	38,5																			
	38,0																			
	37,5																			
	37,0																			
	36,5																			
	36,0																			
	35,5																			
Неврологическая симптоматика	Нарушения поведения																			
	Сонливость, реакция на голос																			
	Реакция на боль																			
	Без сознания																			
	Новые неврологические симптомы																			
Боль	Нет																			
	Легкая																			
	Средняя																			
	Сильная																			

с токсичностью II степени (см. табл. 4), а в случае аллогенных трансплантаций — у больных с острой реакцией «трансплантат против хозяина» III–IV степени тяжести.

3-й уровень — терапия критических состояний (выделен красным цветом в табл. 4).

Изменения в состоянии пациента, носящие угрожающий жизни характер («красный» уровень), требуют немедленного вмешательства врача-реаниматолога. При возникновении любого из признаков «красного» уровня ведение пациента осуществляется совместно двумя специалистами (врач анестезиолог-реаниматолог и врач гематолог-трансплантолог) с обязательным привлечением супервайзера. Предусматривается постоянный мониторинг до стабилизации состояния пациента. В ИТ такого уровня нуждаются больные с посттрансплантационной токсичностью III степени тяжести и пациенты, состояние которых требует гемодинамической поддержки, ИВЛ, гемодиализа.

Кроме внедрения правил градации интенсивности наблюдения и сопроводительного лечения в зависимости от динамики показателей, выбранных в качестве критериев оценки состояния больного, с целью преодоления гематологической и негематологической токсичности режимов кондиционирования и иммуносупрессивной терапии при ТГСК (табл. 5) были разработаны и использованы пути оптимизации сопроводительной ИТ (табл. 6).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Алгоритм формализованной оценки состояния пациента после ТГСК, внедренный в рутинную практику работы ОТКМ с целью своевременного выявления пациентов с высоким риском развития нарушений функций внутренних органов, нуждающихся в быстрой коррекции сопроводительной терапии, оказался эффективным при использовании ТТО-содержащих миелоаблятивных режимов кондиционирования перед аутологичными и аллогенными ТГСК. В группе

больных, у которых в подготовку к ТГСК включили ТТО в дозе 12 Гр (группа с исходно высоким риском посттрансплантационных осложнений), летальности в связи с трансплантацией не наблюдалось.

По отношению к общему числу (181) трансплантаций потребность в интенсификации базовой сопроводительной терапии в посттрансплантационный период составила 28,7%, из них в $\frac{1}{3}$ случаев (17 больных) осложнения носили характер критических (см. табл. 4, «красный» уровень) с последующим летальным исходом у 50% (9 больных) (табл. 7).

В группе аллогенных ТГСК осложнения, потребовавшие существенной коррекции сопроводительной ИТ, развились в 50% случаев. Четверо больных нуждались в терапии критических состояний, в т.ч. двое — в проведении ИВЛ, инотропной поддержке и гемодиализе. Летальность в течение первых 100 дней после аллогенной трансплантации составила 10%. Полученные результаты соответствуют приводимым в литературе.

В группе аутологичных ТГСК необходимость в неотложной терапии возникла в 27,5% случаев. Посттрансплантационная летальность составила 4,7%, всего в ранний посттрансплантационный период погибло 8 больных (7 — от инфекционно-геморрагических осложнений и полиорганной недостаточности, 1 — от почечной токсичности на фоне врожденной патологии почек).

При анализе результатов аутологичных ТГСК не было выявлено зависимости частоты развития осложнений («желтый» уровень) от пола, диагноза, фазы заболевания на момент ТГСК, объема ранее проведенной терапии и режима кондиционирования. Однако посттрансплантационная летальность оказалась достоверно выше у пациентов моложе 31 года ($p = 0,001$), при проведении ТГСК в фазе ответа основного заболевания на химиотерапию ($p < 0,0001$) и после немиелоаблятивных режимов кондиционирования ($p < 0,0001$), т.е. в группе с исходно низким риском смерти от трансплантации. Полученные нами парадоксальные результаты высокой смертности в группе молодых химиочувствительных пациен-

Таблица 5. Шкала токсичности при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Токсичность	I степень	II степень	III степень
Кардиотоксичность	Незначительные изменения на ЭКГ, не требующие медицинского вмешательства	Умеренные изменения на ЭКГ, требующие медицинского вмешательства либо мониторинга	Значительные изменения на ЭКГ, плохо отвечающие на терапию
	Увеличение границ сердца (по данным рентгенографии) без клинических симптомов	Застойная сердечная недостаточность, отвечающая на терапию диуретиками или препаратами дигиталиса	Сердечная недостаточность, плохо отвечающая на терапию Уменьшение вольтажа зубцов на ЭКГ более чем на 50%
Со стороны мочевыделительной системы	Макрогематурия неинфекционного генеза, возникшая через 2 дня после последнего введения ХТ, без клиники цистита	Макрогематурия неинфекционного генеза, возникшая через 7 дней после последнего введения ХТ	Геморрагический цистит (с выделением чистой крови); могут потребоваться инстилляционная склерозирующих препаратов, нефростомия или другие хирургические манипуляции
		Гематурия неинфекционного генеза, возникшая через 2 дня после ХТ, с клиникой цистита	
Нефротоксичность	Повышение уровня креатинина в 2 раза от исходного (перед кондиционированием)	Повышение уровня креатинина более чем в 2 раза от исходного, не требующее проведения диализа	Показан диализ
Со стороны дыхательной системы	Одышка без изменений на рентгенограмме, не вызванная инфекцией или застойной сердечной недостаточностью	Рентгенологические признаки обширных инфильтративных изменений или умеренных интерстициальных изменений с одышкой, не вызванных инфекцией или застойной сердечной недостаточностью	Интерстициальные изменения, не вызванные инфекцией или застойной сердечной недостаточностью, требующие аппаратной респираторной поддержки или масочной оксигенотерапии с $FiO_2 > 50\%$
	Бессимптомные изменения на рентгенограмме	Снижение PO_2 ($> 10\%$ от исходного), не требующее проведения ИВЛ или масочной оксигенотерапии ($O_2 > 50\%$) и не вызванное инфекцией или застойной сердечной недостаточностью	
Гепатотоксичность	Билирубин ≥ 35 , но ≤ 100 мкмоль/л	Печеночная недостаточность средней тяжести, билирубин ≥ 100 , но ≤ 350 мкмоль/л	Печеночная недостаточность тяжелой степени, билирубин ≥ 350 мкмоль/л
	Повышение активности аспаратаминотрансферазы более чем в 2, но менее чем в 5 раз от исходной	Повышение активности аспаратаминотрансферазы более чем в 5 раз от исходной	Печеночная энцефалопатия или асцит, приводящий к дыхательной недостаточности
	Увеличение массы тела не кардиального генеза $> 2,5$, но $< 5\%$ от исходной	Клинические признаки асцита или асцит > 100 мл (на УЗИ)	
Со стороны ЦНС	Сонливость, но пациента легко разбудить, после чего он ориентирован	Сонливость, после пробуждения дезориентирован	Судороги или кома, не вызванные медикаментами (кроме кондиционирования)
		Пациент в сознании, но имеет симптомы поражения ЦНС, не вызванные медикаментами (кроме кондиционирования), инфекцией или кровоизлиянием	Инфекция ЦНС или кровоизлияние
Стomatит	Боль и/или эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки, не требующие в/в инфузии наркотических анальгетиков	Боль и/или эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки, требующие длительной в/в инфузии наркотических анальгетиков (морфин)	Язвенные поражения, требующие превентивной интубации трахеи или приведшие к аспирационной пневмонии (с или без интубации трахеи)
			Кишечная непроходимость, не связанная с инфекцией, требующая назогастральной декомпрессии или хирургического вмешательства
Со стороны ЖКТ	Жидкий стул > 500 , но < 1500 мл за сутки, неинфекционного генеза	Жидкий стул > 1500 мл за сутки, неинфекционного генеза	
		Макроскопически определяемая кровь в стуле, без нарушений гемодинамики Частичная кишечная непроходимость, не связанная с инфекцией	Геморрагический энтероколит, приводящий к нарушениям гемодинамики
Гематологическая токсичность	Нейтрофилы < 500 /мкл и тромбоциты $< 10\ 000$ /мкл в течение менее 4 нед.	Нейтрофилы < 500 /мкл и тромбоциты $< 10\ 000$ /мкл в течение 4–8 нед.	Нейтрофилы < 500 /мкл и тромбоциты $< 10\ 000$ /мкл в течение более 8 нед.

Таблица 6. Пути оптимизации сопроводительной терапии

	<p>Определение показаний к ТГСК с учетом диагноза и фазы болезни</p> <p>Выявление абсолютных или относительных противопоказаний к ТГСК по данным анамнеза и результатам лабораторно-инструментальных исследований (нарушение функции органов, хронические инфекции, степень предлеченности и др.)</p>
Предтрансплантационный этап ²⁶	<p>Установление наличия HLA-идентичного донора</p> <p>Формулировка цели ТГСК, определение вероятного риска, выбор оптимального режима кондиционирования, источник ГСК, профилактические мероприятия в посттрансплантационный период</p> <p>Наличие относительных противопоказаний к ТГСК приводит не к отказу от проведения трансплантации, а к соответствующей коррекции лечебных планов в отношении режима кондиционирования, индивидуализации сопроводительной терапии или к временной отсрочке начала ТГСК (например, на время лечения инфекций)</p>
Количество гемопоэтического материала	<p>Количество гемопоэтического материала должно обеспечить полное и стойкое восстановление гемопоэза в течение 2–4 нед.:</p> <p>количество СКПК: CD34+ клеток не менее $2 \times 10^6/\text{кг}$</p> <p>количество КМ: ядросодержащих клеток не менее $1,5 \times 10^9/\text{кг}$ при аутологических ТГСК и не менее $2 \times 10^6/\text{кг}$ при аллогенных ТГСК</p> <p>Использование стимулированного костного мозга (КМ) сокращает сроки восстановления гемопоэза (сопоставимы с СКПК) по сравнению с нестимулированным КМ</p>
Профилактические режимы ведения больных ²⁷⁻²⁹	<p>Режимы профилактики инфекционных осложнений основаны на стандартных правилах асептики, антисептики и эргономики и различаются уровнем строгости. Наиболее строгим является асептический режим, использующийся при ТГО-содержащих режимах кондиционирования, аллогенных трансплантациях или прогнозе глубокой цитопении и иммуносупрессии длительностью более 2 нед.</p> <p>Использование профилактического режима ведения больного в т.ч. предполагает:</p> <p>отказ от профилактического (до возникновения инфекции) назначения парентеральных антибиотиков широкого спектра действия, т.к. преимущества нивелируются токсичностью, ростом резистентности флоры и вторичной грибковой инфекцией</p> <p>отказ от первичной противогрибковой профилактики в случае аутологических ТГСК</p> <p>вопрос о профилактике вирусных инфекций решается индивидуально, исходя из анамнеза и результатов лабораторных тестов</p> <p>отказ от рутинного применения в посттрансплантационный период факторов роста гранулоцитов</p> <p>отказ от полипрогмазии</p>
Эмпирическая антибактериальная терапия ^{28,30}	<p>Монотерапия</p> <p>Добавление или смена антибиотика проводится только по строгим клиническим и лабораторным показаниям</p>
Порядок работы с центральными венозными катетерами (ЦВК) ²⁶	<p>Максимальное сокращение дней с использованием ЦВК</p> <p>Отказ от попыток восстановления проходимости ЦВК с помощью проводника, а также перемещением трубки катетера в кожном канале</p> <p>Запрет на ввод ЦВК обратно при частичном его выпадении (убедившись, что ЦВК остается в вене, допустимо зафиксировать его в новом положении)</p> <p>Отказ от забора крови для анализов из ЦВК (кровь берется из ЦВК только для посева при подозрении на его инфицирование)</p> <p>При круглосуточных инфузиях смена систем для инфузий выполняется 1 раз в сутки</p>
Заместительная терапия компонентами крови ^{31,32}	<p>Отказ от профилактических переливаний тромбоцитов (исходя из низкого их уровня в крови). Трансфузии тромбоцитов проводятся:</p> <p>при количестве тромбоцитов $< 10\ 000\text{--}20\ 000/\text{мкл}$ в сочетании с геморрагическим синдромом или повышенным потреблением тромбоцитов (фебрильная температура, сепсис, коагулопатия, спленомегалия и т.д.)</p> <p>при количестве тромбоцитов $< 50\ 000/\text{мкл}$ и необходимости проведения инвазивных процедур (постановка ЦВК, люмбальная пункция, эндоскопия, биопсия и т.д.), а также при наличии особых показаний (массивное кровотечение, при геморрагическом цистите и др.)</p> <p>Трансфузии эритроцитной массы осуществляются при снижении Hb $< 80\text{--}100\ \text{г/л}$ и клинической нестабильности пациента (например, сепсис, кровотечение) или клинических симптомах анемии</p> <p>Переливания донорской плазмы — только по строгим клиническим и лабораторным показаниям</p> <p>Облучение всех компонентов крови в дозе 25 Гр обязательно</p>
Контроль водно-электролитного баланса ^{31,32}	<p>Расчет потребности жидкости проводится индивидуально, исходя из массы тела пациента (базовая потребность 35–40 мл/кг/сут) и дополнительных условий (например, программы цитостатической терапии, потеря жидкости и т.п.)</p> <p>Обязателен суточный мониторинг баланса жидкости: введенная жидкость (перорально и внутривенно) и потери жидкости (диурез, жидкий стул, рвотные массы)</p> <p>Промежуточные значения баланса стандартно подсчитываются каждые 6 ч, по клиническим показаниям — чаще. Суточный баланс определяют в 6 часов утра</p> <p>Масса тела измеряется и фиксируется ежедневно</p> <p>При задержке жидкости более 1 л и/или увеличении массы тела больного более чем на 2 кг от показателей на начало дня назначается 40 мг фуросемида в/в струйно</p> <p>Невидимые потери оцениваются как 500 мл у взрослых пациентов без фебрильной температуры и как 800 мл при температуре тела $\geq 38,5\ ^\circ\text{C}$</p> <p>В период проведения инфузионной терапии обязателен ежедневный контроль электролитов крови. Более частый контроль электролитов и кислотно-основного состояния крови проводится по клиническим показаниям</p>

* Подробнее профилактические режимы ведения больных будут описаны во второй части обзора.

Таблица 7. Потребность в интенсификации сопроводительной терапии и исходы трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток

	ТГСК		
	Всего, <i>n</i> (%)	Аутологичные, <i>n</i> (%)	Аллогенные, <i>n</i> (%)
Количество трансплантаций	181 (100)	171 (100)	10 (100)
ТГСК с неотложной терапией («желтый» уровень)	52 (28,7)	47 (27,5)	5 (50)
ТГСК с критическими состояниями («красный» уровень)	17 (9,4)	13 (7,6)	4 (40)
Посттрансплантационная летальность	9 (5,0)	8 (4,7)	1 (10)

тов после трансплантаций с немиелоаблятивными режимами кондиционирования требуют углубленного изучения.

При дополнительном анализе результатов аутологичных ТГСК, выполненных в 2005–2006 и 2007–2009 гг., т.е. до и после начала использования модифицированных правил работы оТКМ, выявлено значительное сокращение частоты развития угрожающих жизни осложнений в период 2007–2009 гг.

В течение 2005–2006 гг. в оТКМ выполнено 67 аутологичных ТГСК, а в течение 2007–2009 гг. — 104. Как видно из табл. 8, группы сопоставимы по полу ($p = 0,9$), возрасту ($p = 0,38$), фазе заболевания ($p = 0,94$), объему ранее проведенной терапии ($p = 0,9$). В 1-й группе было больше пациентов с лимфомами ($p = 0,014$), лейкозы отсутствовали. Во 2-й группе чаще использовались миелоаблятивные режимы кондиционирования и костный мозг (КМ) в качестве источника ГСК.

При использовании в качестве трансплантата СКПК, КМ или КМ + СКПК не наблюдалось существенных различий по частоте осложнений и летальности. Однако в подгруппе из 19 больных, которым в период 2005–2006 гг. выполнена трансплантация СКПК с малым количеством гемопоэтического материала (клетки CD34+ 0,5–1,97 × 10⁶/кг, медиана 1,6 × 10⁶/кг), летальность была существенно выше ($p < 0,0001$).

При ТГСК, выполненных в 2005–2006 гг., неотложные ($p = 0,024$) и критические ($p < 0,0001$) состояния развивались чаще, чем в более поздний период (2007–2009 гг.). Утяжеление состояния с неотложного до критического в 1-й группе пациентов наблюдалось в большем числе случаев (35,7 vs

15,8%), посттрансплантационная летальность также оказалась более высокой (10,4 vs 0,96%; $p < 0,0001$). Не было выявлено других факторов, влияющих на тяжесть осложнений ТГСК, кроме изменения тактики сопроводительной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при внедрении в клиническую практику оТКМ алгоритмов ведения больных с аллогенными ТГСК и после миелоаблятивных режимов кондиционирования (заведомо тяжелых программ лечения) имело место фактическое улучшение результатов аутологичных трансплантаций с немиелоаблятивным кондиционированием. Распространение принципов ведения пациентов с высоким риском тяжелых осложнений на прогностически более благоприятную группу больных привело к значительному улучшению исходов ТГСК.

Безусловно, ни одна из предпринятых мер оптимизации тактики ведения больного в отдельности не играет определяющей роли и не является панацеей. Подход заключается в формализованном, рутинном и ежедневном выполнении всего комплекса мероприятий в сочетании с тщательным ежедневным мониторингом состояния пациента, своевременной коррекцией возникающих нарушений и жестким административным контролем. Такие, на первый взгляд кажущиеся простыми, меры в совокупности приводят к значительному улучшению исходов при проведении ТГСК, хотя и существенно увеличивают трудоемкость и нагрузку на персонал.

Разработка и внедрение правил градации интенсивности наблюдения и сопроводительной терапии с ее дифференци-

Таблица 8. Характеристика и исходы аутологичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от года выполнения

Характеристика трансплантаций	2005–2006	2007–2009	<i>p</i>
Число трансплантаций, <i>n</i> (%)	67 (100)	104 (100)	
Возраст, лет	16–58	16–60	0,38
Медиана	28	32	
Пол			0,9
Мужчины	37	61	
Женщины	30	43	
Диагноз			0,014
Лимфомы, <i>n</i> (%)	56 (83,6)	60 (57,6)	
ММ, ОЛ, солидные опухоли	11	44	
Фаза болезни на момент ТГСК			0,94
ПР/ЧР	45	68	
Рефрактерность	22	36	
Режимы кондиционирования			0,03
Миелоаблятивные, <i>n</i> (%)	12	46 (44,2)	
Немиелоаблятивные, <i>n</i> (%)	55 (82,1)	58 (55,8)	
Источник ГСК			0,0001
СКПК, СКПК + КМ, <i>n</i> (%)	66 (98,5)	91	
КМ, <i>n</i> (%)	1 (1,5)	13 (12,5)	
ТГСК с неотложной терапией («желтый» уровень), <i>n</i> (%)	28 (41,8)	19 (18,3)	0,024
ТГСК с критическими состояниями («красный» уровень), <i>n</i> (%)	10 (14,9)	3 (2,9)	< 0,0001
Посттрансплантационная летальность, <i>n</i> (%)	7 (10,4)	1 (0,96)	< 0,0001

ММ — множественная миелома; ОЛ — острый лейкоз; ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

цией по трем уровням (базовый, неотложный и критический) на основании мониторинга нескольких простых критериев оценки витальных функций больного дали возможность привлекать консультантов смежных специальностей на ранних этапах возникновения потенциально обратимых осложнений. А своевременное вмешательство врача-реаниматолога, знакомого с тонкостями проведения ТГСР, позволило в большинстве случаев не допустить прогрессирующего утяжеления состояния больного и его смерти от предотвратимых причин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Appelbaum F.R., Forman S.J., Negrin R.S., Blume K.G. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th ed. Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd., 2009: 19.
2. Jackson S.R., Tweeddale M.G., Barnett M.J. et al. Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21: 697–704.
3. Treleaven J., Barrett A.J. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Clinical Practice. Churchill Livingstone Elsevier Ltd., 2009: 457–65.
4. Ewig S., Torres A., Riquelme R. et al. Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 116–22.
5. Diaz M.A., Vicent M.G., Prudencio M. et al. Predicting factors for admission to an intensive care unit and clinical outcome in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2002; 87: 292–8.
6. Faber-Langendoen K., Caplan A.L., McGlave P.B. Survival of adult bone marrow transplant patients receiving mechanical ventilation: a case for restricted use. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 12: 501–7.
7. Buchsel P.C., Whendon M.B. Bone Marrow Transplantation: administrative and clinical strategies. Jones and Bartlett Publishers Inc., 1995: 69–94.
8. Afessa B., Tefferi A., Hoagland H.C. et al. Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. *Mayo Clin. Proc.* 1992; 67: 117–22.
9. Soubani A.O., Kseibi E., Bander J.J. et al. Outcome and prognostic factors of hematopoietic stem cell transplantation recipients admitted to a medical ICU. *Chest* 2004; 126: 1604–11.
10. Crawford S.W., Schwartz D.A., Petersen F.B., Clark J.G. Mechanical ventilation after marrow transplantation. Risk factors and clinical outcome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 682–7.
11. Crawford S.W., Petersen F.B. Long-term survival from respiratory failure after marrow transplantation for malignancy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 510–4.
12. Rubenfeld G.D., Crawford S.W. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 625–33.
13. Appelbaum F.R., Forman S.J., Negrin R.S., Blume K.G. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th ed. Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd., 2009: 1539–47.
14. Pene F., Aubron C., Azoulay E. et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 643–9.
15. Naeem N., Reed M.D., Creger R.J. et al. Transfer of the hematopoietic stem cell transplant patient to the intensive care unit: does it really matter? *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37:119–33.
16. Soubani A.O. Critical care considerations of hematopoietic stem cell transplantation. *Crit. Care Med.* 2006; 34: S251–67.
17. Kew A.K., Couban S., Patrick W. et al. Outcome of hematopoietic stem cell transplant recipients admitted to the intensive care unit. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 301–5.
18. Subbe C.P., Kruger M., Rutherford P., Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM* 2001; 94: 521–6.
19. Goldhill D.R., Worthington L., Mulcahy A. et al. The patient-at-risk team: identifying and managing seriously ill ward patients. *Anaesthesia* 1999; 54: 853–60.
20. Lee A., Bishop G., Hillman K.M., Daffurn K. The Medical Emergency Team. *Anaesth. Intens. Care.* 1995; 23: 183–6.
21. Hilbert G., Gruson D., Vargas F. et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 481–7.
22. Жуков Н.В., Курмуков И.А. Письмо в редакцию. *Онкогематология* 2009; 2; 79–80.
23. Neff M.B. PICU Transfer Criteria for Bone Marrow Transplant Patients. Gainesville: Shands Hospital at the University of Florida, 1990.
24. Blume K.G., Forman S.J., Appelbaum F.R. Thomas'hematopoietic cell transplantation, 3rd ed. Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing Ltd., 2004: 158–77.
25. Ramrakha P., Moore K. Oxford Handbook of Acute Medicine, 2nd ed., 2008: 714–24.
26. Munker R., Lasarus H.M., Atkinson K. The BMT Data Book, 2nd ed. Cambridge University Press, 2009: 237–57.
27. Мелкова К.Н., Дмитриева Н.В., Абдусаламов С.Н. Профилактика инфекционных осложнений при нейтропении в онкологической практике. *Вестн. Москов. онкол. общ.* 2009; 1: 2–5.
28. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology TM. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. V.1. 2007.
29. David N., Moellering R., Eliopoulos G., Sande M. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2007: 166 p.
30. Torok M.E., Cooke F.J., Moran E. Oxford Handbook of Infectious Diseases and Microbiology, 2009: 844–5.
31. Munker R., Lasarus H.M., Atkinson K. The BMT Data Book, 2nd ed. Cambridge University Press, 2009: 268–73.
32. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. Интенсивная терапия: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; Т. I: 159–201.