

## Ответ на письмо в редакцию. Организация мониторинга в интенсивной гематологии и отбор больных для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

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

Контакты: sergeyhome@mail.ru

Принято в печать: 23 июня 2010 г.

Выражаем благодарность авторам письма в редакцию [1] за внимательное прочтение нашей статьи [2]. Большое количество вопросов и комментариев, которые в интересах читателей нельзя оставить без ответа, укрепили нас в мнении об актуальности затронутой проблемы ведения больных в перитрансплантационный период. К сожалению, при множестве частных вопросов авторы письма не дали оценки либо не отметили основной идеи публикации.

Успех выполнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) зависит от работы трех ключевых специалистов, осуществляющих ее различные этапы: гематолога, реаниматолога и трансфузиолога. Предложенный в статье принцип организации взаимодействия первых двух специалистов, обеспечивающих качество сопроводительной терапии, ранее просто не обсуждался в русскоязычной литературе. Роль реаниматолога в лечении гематологического больного существенно недооценена, а с практической точки зрения крайне важно определить момент, когда к лечению должен подключиться специалист по неотложной медицине.

Исторически сложилось, что в гематологической практике реаниматолога зачастую вызывают не в ситуации, когда состояние пациента можно достаточно легко стабилизировать рядом рутинных мер, а когда органная (или полиорганная) недостаточность настолько выражена, что даже полный арсенал современных реанимационных методик и оборудования уже бессилён. Поскольку обычно декомпенсация не возникает внезапно (ей предшествуют множественные формальные признаки), речь идет о недооценке всех факторов риска и прогноза на более раннем этапе и, соответственно, о несвоевременности интенсификации сопроводительной терапии. Для улучшения исходов высокодозного лечения критична оптимизация сроков применения реанимационных принципов, наиболее эффективных еще до развития критического состояния («красный» уровень), для чего необходима слаженная работа врачей нескольких специальностей. При этом задачей каждого из специалистов, участвующих в ведении больного, служит именно обеспечение возможности выполнения современных стандартных (для каждой специальности) протоколов лечения, без каких-либо инноваций и патентов, не апробированных в больших клинических исследованиях.

Опыт показывает, что рутинное формализованное проведение мониторинга более важно, чем субъективное восприятие состояния пациента лечащим врачом. Нами были

предложены формальные критерии ухудшения состояния пациента, требующие обязательной интенсификации наблюдения и лечения. В листе наблюдения, простом и доступном для быстрого исполнения как врачом, так и медицинской сестрой, учитываются показатели, оценка которых отражает состояние жизненно важных функций организма человека: дыхания, кровообращения, неврологического статуса и терморегуляции. За каждым из этих показателей стоит теоретическое и практическое обоснование их границ. Однако формат статьи не позволяет описывать их подробно, а алгоритмы действий для их коррекции хорошо знакомы практикующим реаниматологам.

В качестве примера приведем ситуацию, предложенную авторами письма: «...SpO<sub>2</sub> 85 % расценивается авторами как не требующий вмешательства... расчет показывает, что уже SpO<sub>2</sub> 90 % при FiO<sub>2</sub> 40 % соответствует индексу оксигенации около 200 и диагнозу «острое повреждение легких»... авторам остается указать, как долго, по их мнению, должен задышаться пациент до принятия решения об интенсификации лечения».

Мы не можем согласиться с тезисом, что уровень базовой интенсивной терапии (ИТ) («зеленый») расценивается авторами письма как «не требующий вмешательства». Мы подчеркивали в статье и еще раз хотели бы повторить, что все пациенты в перитрансплантационный период нуждаются в качественном мониторинге состояния и интенсивной сопроводительной терапии. Это означает, что в пределах критериев «зеленого» уровня пациент также будет нуждаться в ИТ с соответствующей коррекцией возникающих изменений, которые не носят угрожающего жизни характера.

В разделе SpO<sub>2</sub> листа наблюдения [2; рис. 1] предусмотрено три графы соответственно трем уровням интенсивности сопроводительной терапии. Логично предположить, что графа с SpO<sub>2</sub> 85–90 % должна быть выделена желтым цветом, подразумевая уровень неотложной терапии. Мы приносим извинения за допущенную авторами в статье [2; рис. 1] техническую опечатку. Тем не менее некоторые умозаключения, приводимые авторами письма, могут ввести читателя, не ориентирующегося в тонкостях интенсивной медицины, в заблуждение. Поэтому остановимся на этом подробнее.

Значение SpO<sub>2</sub> 97–100 % считается нормальным, более 88 % — допустимым [3]. Пульс-оксиметрия — прямой метод оценки, не позволяет оценить в полной мере па-

раметры газообмена пациента. Кроме того, на точность измерения влияет ряд факторов. Точность снижена при гипоперфузии (гипотермия, шок), аритмии, тяжелой анемии, в случаях гиперпигментации кожи, присутствия в крови красителей (например, метиленовый синий), а также если ногти пациента покрыты лаком. Если в крови присутствует карбоксигемоглобин, то показания пульс-оксиметра превышают реальные значения, а при метгемоглобинемии (например, при приеме ряда медикаментов) — занижают. Таким образом, оценить только на основании  $SpO_2$  «задыхается» пациент или нет, не представляется возможным. Снижение  $SpO_2$  — это только основание для дальнейшего диагностического поиска. Для оценки степени гипоксемии используется инвазивный метод определения парциального давления кислорода в артериальной крови —  $PaO_2$ . Респираторный индекс (индекс оксигенации) рассчитывается не на основании  $SpO_2$ , а как отношение  $PaO_2/FiO_2$ , где  $FiO_2$  — концентрация кислорода во вдыхаемом газе, выраженной в десятых долях, нормальное значение которого составляет около 500. При значении индекса менее 300 отмечают признаки дыхательной недостаточности. Респираторный индекс менее 200 — абсолютное показание к началу искусственной вентиляции легких. Этот показатель входит в диагностические критерии острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [3].

Конечно, корреляция между показателями  $SpO_2$  и  $PaO_2$  существует: снижение  $PaO_2$  влечет за собой снижение  $SpO_2$ ; однако зависимость носит нелинейный характер, и, как указывалось выше, на ее достоверность влияют многие факторы. Опубликованы единичные исследования, в которых приводятся данные о возможности использования соотношения  $SpO_2/FiO_2$  (вместо  $PaO_2/FiO_2$ ) для ранней диагностики ОРДС. Тем не менее авторы указывают, что диагностические значения индексов  $SpO_2/FiO_2$  и  $PaO_2/FiO_2$  не совпадают, метод не позволяет оценить другие показатели газового состава крови и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении [4]. Следовательно, решение о поражении легких и необходимости вмешательства должно приниматься не на основании данных  $SpO_2$ , а на основании комплексной оценки состояния пациента с последующей коррекцией терапии согласно стандартным алгоритмам.

Специализированные знания, необходимые для дифференциальной диагностики в изложенной ситуации, относятся к базовым для реаниматолога и обычно не входят в «багаж» гематолога или трансфузиолога. Формальный признак служит триггером для дальнейшего диагностического поиска. Трансплантация ГСК (ТГСК) — высокотехнологичный метод лечения в интенсивной гематологии на стыке специальностей, в каждой из которых невозможно одновременно иметь высшую квалификацию, необходимую для успешной работы. Именно поэтому для своевременного грамотного реагирования оправдано привлечение консультанта, переоценка врачом собственных знаний в смежной специальности может оказаться опасной для пациента.

Приведем еще один, также, на наш взгляд, очень показательный пример применения базовых знаний реаниматолога.

**Цитата из письма:** «Выясняется, что... уровень креатинина определяется не лабораторно (в крови), а на основании простого измерения объема выделенной мочи; олигурией считают выделение менее 40 мл мочи в час, т.е. чуть менее 1000 мл мочи за сутки...» На самом деле в статье [2; табл. 2] говорится о том, что по такому показателю, как диурез (требующий ежедневной клинической и лабораторной оценки), консультация реаниматолога рекомендуется в двух случаях: олигурия (< 40 мл/ч) или

повышение креатинина в плазме. Отвечая на замечание по олигурии, считаем необходимым привести следующие данные. На 2-й Международной консенсус-конференции группы Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) в 2004 г. была принята новая классификация «острого почечного повреждения» (ОПП) — термин, которым предложено заменить понятие «острая почечная недостаточность». Одним из диагностических критериев (достаточно наличия только одного из критериев) является диурез. Величина диуреза менее 0,5 мл/кг/ч — критерий I стадии ОПП, стадии риска. Таким образом, при массе тела пациента 70–80 кг величина диуреза за 35–40 мл/ч соответствует стадии риска. А развитие олигурии, резистентной к диуретической терапии (диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 12 ч и/или двукратное повышение концентрации креатинина плазмы — соответствие критерию «повреждение»), у критических пациентов, находящихся в ОРИТ, считают признаком серьезного нарушения почечной функции. Критерии «повреждение» и «недостаточность» (II и III стадии ОПП) достоверно коррелируют с высокой госпитальной смертностью и считаются независимыми факторами риска летальных исходов [5, 6]. Из этого следует, что своевременная коррекция будет считаться на стадии риска, т.е. при диурезе 40 мл/ч и менее, а не через 12 ч наблюдения за больным с олигурией, когда риски осложнений значительно повышаются. Таким образом, привлечение реаниматолога на стадии олигоанурии окажется запоздалым и будет снижать общую эффективность лечения. Замечание авторов письма подтверждает распространенность такого подхода и еще раз подчеркивает актуальность и важность предложенных критериев оценки состояния больного с ТГСК.

**Цитата из письма:** «...отказ от использования профилактической антибиотикотерапии, профилактических трансфузий тромбоцитов... назначения колоние-стимулирующих факторов в посттрансплантационный период и т.д. ...обсуждаются... как путь «оптимизации». Однако потенциальным результатом их использования может быть оптимизация фармакоэкономических показателей, поскольку эти методы профилактики могут не увеличивать выживаемость больных, увеличивая стоимость лечения. ...не показано, что профилактическое использование... тромбоцитов может приводить к значимому повышению смертности».

Оптимизация фармакоэкономических показателей делает ТГСК более доступным методом лечения, когда за счет экономии средств потенциально излечивающий метод может быть применен в терапии большего числа пациентов. Так, нами в 2009 г. фактически было выполнено 41 ТГСК (в т.ч. 6 аллогенных) при выделенном финансировании на 38 ТГСК.

Приведенные же в статье принципы оптимизации сопроводительной терапии и отказ от полипрагмазии соответствуют современным подходам и международным рекомендациям, когда любое назначение должно иметь строгие показания (а не отсутствовать противопоказания к нему). Лишние назначения не только удорожают стоимость лечения, но и потенциально опасны. Так, например, необоснованное применение антибиотиков ведет к росту рефрактерной госпитальной флоры и сочетанной токсичности (как негематологической, так и гематологической), применение Г-КСФ несет в себе увеличение рисков реакции «трансплантат против хозяина», переливание тромбоцитов — риски серьезных, клинически значимых осложнений, в т.ч. летальных (аллоиммунизация, трансмиссивные инфекции). Внедрение принципов совместного наблюдения с тщательным мониторингом позволяет правильно оценить состояние пациента, грамотно расставить акценты и оптимизировать ведение больного.

**Цитата из письма:** «Если... до 2007 г. ... не соблюдали правила асептики и антисептики... в то, что подобные проблемы присутствуют и в ведущих зарубежных трансплантационных центрах... верится с трудом. Возможно, конечно, что авторами разработаны какие-либо инновационные подходы, касающиеся асептики и антисептики...»

В качестве примера приведем обработку рук медицинского персонала (мытьё и дезинфекция), которая до настоящего времени служит одним из самых простых и эффективных способов профилактики внутрибольничной инфекции. Но именно из-за своей простоты этот метод часто недооценивается. В среднем, согласно проведенным исследованиям, медицинские работники моют руки примерно в 50 % тех случаев, когда требуется обработка рук, и склонны преувеличивать частоту и качество проведенной ими обработки. Во многих медицинских учреждениях проблема заключается не в том, что медицинский персонал учреждения не знает, как мыть руки, или не знает, в каких ситуациях требуется соответствующая обработка рук, а в том, что медицинский персонал просто не делает того, что положено делать. Другими словами, проблема заключается в соблюдении служебных инструкций [7]. Многочисленные (**зарубежные!**) эпидемиологические исследования практики гигиены рук среди медицинского персонала показали неудовлетворительные результаты: частота соблюдения медперсоналом правил гигиены рук оказалась равной 5–81 % (в среднем 40 %) [8–14]. Наиболее низкий уровень (36 %) гигиены рук был зарегистрирован в отделениях интенсивной терапии, где необходимость в этих мероприятиях возникает наиболее часто [15]. Соблюдение правил асептики и антисептики — только часть всего комплекса профилактических мероприятий ведения больного, значение которого для исхода ТГСК нельзя недооценивать [16].

Мы позволим процитировать собственную статью, поскольку убеждены в важности следующего утверждения: «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, 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».

Что касается статистических расчетов авторов письма. Одной из задач исследования было сокращение потребности в интенсификации сопроводительной терапии в перитрансплантационный период. Эффективность проводимой ИТ оценивалась по отношению к анализируемой группе в целом, а не на этапах перехода из неотложного состояния в критическое, а из критического в летальный исход, когда весь современный реанимационный арсенал методик и оборудования малоэффективен. Как уже упоминалось, цель работы — своевременная коррекция обратимых осложнений, а не революционное усовершенствование ИТ и реанимационного пособия. Очевидно, что по сравнению с группой исторического контроля наиболее опасные для жизни критические состояния развивались значительно реже — 3 (3 %) из 104 vs 10 (15 %) из 67; была ниже летальность — 1 (1 %) из 104 vs 7 (10 %) из 67, что и подтверждает тест Фишера. Таким образом, мы считаем, что комплекс проводимых мероприятий, в т. ч. и оптимизация сопроводительной терапии (своевременная коррекция ИТ «зеленого» и «желтого» уровней соответственно), был эффективен для группы в це-

лом. Конечно, сравниваемые подгруппы, кроме года выполнения ТГСК, отличаются по ряду факторов (диагноз, режимы кондиционирования и т. д.), правда, не в пользу группы больных с оптимизацией сопроводительной терапии. Поэтому после сбора достаточного количества материала мы планируем проанализировать зависимость целевых параметров от факторов воздействия и исходных факторов риска, используя многофакторные модели статистического анализа, тогда роль фактора года выполнения ТГСК будет определена более корректно. Однако, по некоторым уже опубликованным данным, известно, что год выполнения трансплантации имеет самостоятельное значение. Так, рабочей группой Европейского общества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ) проведен анализ результатов 640 трансплантаций у больных острыми лейкозами в Западной Европе в 1990–2006 гг. [17]. Отмечен рост безрецидивной выживаемости в группе больных, получивших трансплантацию в период 2003–2006 гг., по сравнению с 1990–2002 гг. за счет сокращения смертности вне рецидива ( $p = 0,02$ ). Таким образом, улучшение результатов ТГСК с годами — общая тенденция, и наш трансплантационный центр не является исключением.

Тем не менее с учетом увеличения количества трансплантационных центров, разницы в опыте и протоколах лечения показатели летальности в связи с трансплантацией могут существенно различаться. Приведенные нами данные из Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation (2009) являются усредненными, составляя, например, 5–10 % при лимфомах. В современных публикациях летальность после аутологичных ТКСК (аутоТГСК) при лимфоме Ходжкина (ЛХ) в крупных исследованиях, включающих более 100 наблюдений, составила от 1 до 16 %. Таким образом, показатель ранней посттрансплантационной летальности 1 % не «в 5–10 раз лучше», а находится на уровне «результатов, достигнутых за рубежом» крупными трансплантационными центрами.

Мнение, что исключительно «изменением критериев отбора» пациентов можно сократить летальность в связи с трансплантацией, не выдерживает критики. Ни в одном из доступных нам источников это не показано. Прогнозирование исходов трансплантации — сложный многофакторный процесс, изучение которого продолжается. А предположение о том, что мы способны с 99%-й вероятностью заранее предсказать благоприятный исход ТГСК, отдает оккультизмом. На самом деле все гораздо прозаичнее; отбор пациентов осуществляется с соблюдением стандартных международных рекомендаций и принципов в три последовательных этапа: определение показаний к конкретному виду ТГСК, включая источник ГСК и режим кондиционирования, выявление абсолютных и относительных противопоказаний, включая возрастной ценз для конкретного вида ТГСК, оценка возможности выполнения трансплантации в оптимальные сроки в данном центре с учетом его мощности и технического обеспечения.

В нашем центре проводятся все типы режимов кондиционирования, в качестве источника ГСК используются костный мозг и стволовые клетки периферической крови. В настоящее время нами выполняется два типа ТГСК: аллогенные от полностью совместимого родственного донора (возраст реципиента до 65 лет, миелоаблятивные режимы — до 55 лет) и аутологичные (возраст до 60 лет, для множественной миеломы (ММ) — до 70 лет). Соответственно пациенты, нуждающиеся в проведении трансплантации другого типа (пуповинная кровь, неродственные, неидентичные доноры), перенаправляются в соответствующие российские или зарубежные центры.

Что касается показаний к трансплантации, то отбор пациентов осуществляется в строгом соответствии с рекомендациями ЕВМТ (2006), представленными в табл. 1.

Показания определяются как:

1) *стандартные* — трансплантацию признают стандартом ведения больного в случаях, когда результаты ее использования (на указанном этапе болезни у пациентов с указанными факторами риска) превосходят получаемые другими методами лечения. «Стандартные» не означает, что этот вид лечения оптимален у каждого конкретного пациента;

2) *клинические* — трансплантация используется в рамках, которые раньше определялись как клинический протокол. Показания этой категории указывают, что трансплантация является возможным методом лечения конкретного пациента, но требуется внимательная оценка и обсуждение с большим ее рисков и преимуществ;

3) *исследовательские* — показания классифицируются как исследовательские из-за отсутствия достаточного количества данных, позволяющих оценить ее эффективность при данных клинических ситуациях;

4) *не рекомендуется* — трансплантация не показана пациентам с заболеваниями в ранних стадиях, имеющих хороший прогноз при стандартной медикаментозной терапии, и в ситуациях, когда продвинутая стадия болезни или плохой соматический статус пациента делают шанс успеха ТГСК чрезвычайно малым.

**Цитата из письма:** «Какую альтернативу, например, можно предложить больному с рецидивом В-клеточной крупноклеточной лимфомы и международным прогностическим индексом (IPI), составляющим 3–4 на момент рецидива? Возможно, если такому пациенту будет трансплантировано менее  $2 \times 10^6$  CD34/кг, он будет иметь несколько больший шанс на длительное восстановление гемопоэза и даже больший шанс погибнуть от токсичности (что, правда, не показано в большинстве исследований). Однако шанс неблагоприятного исхода трансплантации в любом случае будет меньше, чем близкая к 100% летальность от прогрессирования заболевания на фоне отказа в проведении высокодозной химиотерапии».

Согласно табл. 1, больной с рецидивом В-крупноклеточной лимфомы в случае химиочувствительности опухоли будет являться кандидатом на проведение аутоТГСК независимо от международного прогностического индекса на момент рецидива. В случае рефрактерности рецидива проведение аутоТГСК не рекомендовано. Неизбежный рост посттрансплантационных рисков в этой ситуации в сочетании с отсутствием преимуществ может привести к досрочной гибели больного, что обычно и служит причиной отказа от ТГСК в группе рефрактерных больных с агрессивными

**Таблица 1.** Показания к проведению трансплантации ГСК у взрослых

Нозология	Фаза болезни	Показания к трансплантации	
		Аллогенная от HLA-идентичного сиблинга	Аутологичная
ОМЛ	ПР1 (низкий риск)	Клинические	Клинические
	ПР1 (промежуточный и высокий риск)	Стандартные	Стандартные
	ПР2	Стандартные	Стандартные
	ПР3, начало рецидива	Стандартные	Не рекомендуется
	М3, молекулярная персистенция	Стандартные	Не рекомендуется
	М3, молекулярный ПР2	Стандартные	Стандартные
	Рецидив или рефрактерность	Клинические	Не рекомендуется
ОЛЛ	ПР1 (высокий риск)	Стандартные	Исследовательские
	ПР2, начало рецидива	Стандартные	Не рекомендуется
	Рецидив или рефрактерность	Клинические	Не рекомендуется
ХМЛ	1-я хроническая фаза	Стандартные	Исследовательские
	Все другие, кроме БК	Стандартные	Исследовательские
	БК	Не рекомендуется	Не рекомендуется
МДС	РА, РАИБ	Стандартные	Клинические
	РАИБ-т, вторичный ОМЛ в ПР1, ПР2	Стандартные	Клинические
	Более продвинутые стадии	Стандартные	Не рекомендуется
ХЛЛ	Плохой прогноз	Стандартные	Клинические
ММ	В любой фазе	Клинические	Стандартные
ЛХ	ПР1	Не рекомендуется	Не рекомендуется
	ХЧ-рц, ПР2 и более	Исследовательские	Стандартные
	Рефрактерность	Исследовательские	Клинические
Т-клеточные НХЛ	ПР1	Исследовательские	Клинические
	ХЧ-рц, ПР2 и более	Исследовательские	Клинические
	Рефрактерность	Исследовательские	Не рекомендуется
<b>В-клеточные НХЛ</b>			
Диффузная крупноклеточная	ПР1 (промежуточный/высокий риск)	Не рекомендуется	Клинические
	ХЧ-рц, ПР2 и более	Исследовательские	Стандартные
	Рефрактерность	Исследовательские	Не рекомендуется
Мантимальной зоны	ПР1	Исследовательские	Стандартные
	ХЧ-рц, ПР2 и более	Исследовательские	Стандартные
	Рефрактерность	Исследовательские	Не рекомендуется
Лимфобластная и Беркитта	ПР1	Исследовательские	Клинические
	ХЧ-рц, ПР2 и более	Клинические	Стандартные
	Рефрактерность	Исследовательские	Не рекомендуется
Фолликулярная	ПР1 (промежуточный/высокий риск)	Не рекомендуется	Клинические
	ХЧ-рц, ПР2 и более	Клинические	Стандартные
	Рефрактерность	Исследовательские	Не рекомендуется

**Сокращения:** БК — бластный криз; НХЛ — неходжкинские лимфомы; ПР — полная ремиссия; ХЧ-рц — химиочувствительный рецидив.



Таблица 2. Индекс сопутствующих заболеваний при трансплантации ТГСК

Сопутствующая патология	Определение	Баллы
Аритмия	Фибрилляция или трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла или желудочковые аритмии	1
Сердечно-сосудистые заболевания	Ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ФВ $\leq 50\%$	1
Воспалительные заболевания кишечника	Болезнь Крона или язвенный колит	1
Диабет	Необходимо назначение инсулина или пероральных гипогликемических препаратов, не контролируется диетой	1
Цереброваскулярные заболевания	Транзиторные ишемические атаки или инсульт в анамнезе	1
Нарушения психики	Депрессия/тревожность, требующие консультации психиатра и/или лечения в момент проведения ТГСК	1
Печень — легкие нарушения	Хронический гепатит: билирубин $> 1,5$ нормы	1
Ожирение	ИМТ $> 35\%$ у взрослых	1
Инфекция	Документированная инфекция или лихорадка неясной этиологии, требующая антимикробной терапии до, во время и после начала кондиционирования	1
Ревматологические заболевания	Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит, ревматическая полимиалгия	2
Пептическая язва	Требующая лечения	2
Почки — средние/тяжелые нарушения	Креатинин $> 175$ мкмоль/л, гемодиализ или трансплантация почки в анамнезе	2
Легкие — умеренные нарушения	Объем форсированного выдоха в 1-ю секунду 66–80% или диспноэ при легкой нагрузке	2
Солитарные опухоли в анамнезе	Независимо от времени, прошедшего с момента лечения, за исключением немеланомного рака кожи	3
Поражения клапанов сердца	За исключением бессимптомного пролапса митрального клапана	3
Серьезные легочные изменения	Или объем форсированного выдоха в 1-ю секунду $< 65\%$ или диспноэ в покое	3
Печень — средние/тяжелые нарушения	Цирроз печени: билирубин $> 1,5$ нормы или АСТ, АЛТ $> 1,5$ нормы	3
<b>Подсчет баллов</b>		...

НХЛ. Заготовка достаточного количества гемопоэтического материала для трансплантации относится к техническим аспектам выполнения ТГСК и проблемой, ограничивающей выполнение высокодозного лечения, обычно не является. В отдельных случаях, когда никакими способами невозможно получить ГСК в количестве, достаточном для трансплантации, рассматривается вопрос о проведении аллогенной ТГСК (аллоТГСК) от совместимого донора [18].

К сожалению, в России пациент попадает в трансплантационный центр не всегда своевременно. Зачастую к трансплантологу направляют для проведения «терапии спасения», т. е. тогда, когда все другие возможности испробованы и исчерпаны (включая 3 линии химиотерапии и более, лучевую терапию), — 51 % больных в нашем исследовании [2]. Это приводит к тому, что для ТГСК селектируются пациенты с заведомо плохим прогнозом. Так, например, при ЛХ по сравнению с зарубежными данными мы намного чаще проводим трансплантацию у больных, имеющих факторы плохого прогноза для отдаленных результатов ТГСК. Даже если учитывать только три прогностических фактора перед ТГСК при ЛХ (экстранодальное поражение, В-симптомы в рецидиве и объем опухоли на момент ТГСК), то доля пациентов с тремя факторами существенно выше в нашей группе по сравнению с данными литературы (34 vs 5 %), а без факторов — значительно ниже (11 vs 39 %) [19].

Как указано в статье, доля рефрактерных пациентов в нашем центре с годами не уменьшается (в 2005 г. — 33 %, в 2007–2009 гг. — 35 % всех аутоТГСК). Нам, как и многим другим, приходится работать с этим контингентом больных при наличии хотя бы минимального шанса на успех. Например, мы выполняем аутоТГСК при рефрактерных (в т. ч. в фазе прогрессирования) ЛХ, ММ (см. табл. 1). Как вы справедливо заметили, а «какая альтернатива»?

Противопоказания к проведению ТГСК в нашем центре, как и показания, также основаны на стандартных международных рекомендациях. Критерии пригодности к проведению высокодозной терапии с ТГСК следующие: удовлетворительный соматический статус (индекс Карновского более 40 %), клиренс креатинина более 50 мл/мин, фракция выброса (ФВ) левого желудочка более 40 %, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду должен превышать 55 %, биохимические показатели (билирубин, трансаминазы) должны не более чем вдвое превышать нормальный уро-

вень. Дополнительным параметром может служить индекс массы тела (ИМТ, 95–145 % от «идеальной» массы). Перед трансплантацией проводится санация имеющихся очагов хронической инфекции.

При определении трансплантационных рисков нами используется также расчетный индекс сопутствующих заболеваний (модифицировано из Soggo и соавт., 2005), который влияет на прогноз посттрансплантационной летальности и общей выживаемости (табл. 2).

Так, например, по данным литературы известно, что при проведении аллоТГСК при количестве баллов 0, 1–2 и 3 и более летальность вне связи с рецидивом на 2 года составляет 14, 21 и 41 % соответственно. Общая выживаемость на 2 года будет равняться 71, 60 и 34 % соответственно [20].

В анализируемую нами группу входили пациенты с различными сопутствующими заболеваниями, каждый четвертый имел клинически значимую патологию (ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма, нарушения психики, инфекции, солитарные опухоли в анамнезе, нарушения со стороны печени и почек и др.). Соответственно индексу сопутствующих заболеваний (см. табл. 2) 1–2 балла имели 20 % пациентов в группе, а 3 балла и более — 6 %. Отсрочка потребовалась в 16 случаях (8 — инвазивные микозы, 7 — активный вирусный гепатит, 1 — активный туберкулез), причем у 6 больных ТГСК не выполнена до сих пор, пациенты получают альтернативную терапию. Как известно, «благо-разумный видит беду и укрывается, а неопытные идут вперед и наказываются» (Соломон Мудрый, 1010–932 гг. до н. э.). Окончательное решение о проведении ТГСК принимается индивидуально после анализа всех рисков и потенциальных преимуществ ТГСК и получения информированного согласия пациента на трансплантацию. Выбор каждого конкретного центра, безусловно, может отличаться.

В случае, если пациент оценен нами как кандидат на трансплантацию (наличие показаний, отсутствие противопоказаний), выполняемую в нашем центре, рассматривается техническая возможность своевременного проведения ТГСК. Ввиду малочисленности российских трансплантационных центров (всего 17, из них аллоТГСК — менее 10, тогда как, например, в Германии — 106) неизбежно, что потребность в ТГСК обеспечивается далеко не в 100 % случаев. Наш центр загружен и работает на полную мощность (порядка 40 ТГСК в год).

ЛИТЕРАТУРА

Очередность определяется прежде всего медицинскими показаниями, приоритет имеют больные:

- с показаниями к проведению режима подготовки, содержащего тотальное терапевтическое облучение тела (наш центр — единственный в России, выполняющий этот тип кондиционирования);
- с острыми лейкозами, для которых минимальная отсрочка может стать фатальной;
- со стандартными показаниями, при которых преимущества от выполнения ТГСК на данном этапе лечения максимальны.

Во всех остальных случаях при длительной очереди пациенту может быть предложена альтернатива перенаправления в другой трансплантационный центр, в т. ч. с качественным гемопоэтическим материалом, заготовленным в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Отбор больных — первый ответственный шаг к проведению ТГСК. Возможность выполнения трансплантации обеспечивают врачи разных специальностей, от эффективности взаимодействия которых во многом зависит успех лечения. Разработка и внедрение правил градации интенсивности наблюдения и сопроводительной терапии на основании формальных критериев оценки витальных функций больного дают возможность привлекать консультантов смежных специальностей на ранних этапах возникновения потенциально обратимых осложнений. А своевременное вмешательство врача-реаниматолога позволяет в большинстве случаев не допустить прогрессирующего утяжеления состояния больного и его смерти от предотвратимых причин [2]. Предложенный нами принцип взаимодействия основан на международной практике и значительном собственном опыте проведения высокодозной химиотерапии (как с поддержкой ГСК, так и без нее) и, соответственно, может представлять практический интерес для всех специалистов, работающих в интенсивной гематологии. Нами были предприняты первые шаги на пути организации взаимодействия ключевых специалистов в интенсивной гематологии. Надеемся также, что развитие и распространение принципов указанного взаимодействия будет способствовать интенсификации лечебных программ в отделениях гематологии.

Что касается других «утверждений, противоречащих не только общепринятым критериям, но и логике», то мы можем представить разъяснения, подробную информацию, а также теоретическое и практическое обоснование каждого тезиса, изложенного в нашей статье. Наш адрес есть в редакции.

Мы готовы к обсуждению и будем рады любым конструктивным замечаниям и предложениям.

1. Жуков Н.В., Курмуков И.А. Письмо редактору. Клиникогем. 2010; 1: 7–59.
2. Абдусаламов С.Н., Мелкова К.Н. и др. Градация интенсивности и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга. Клиникогематол. 2009; 4: 334–42.
3. Интенсивная терапия. Национальное руководство, в 2-х томах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 431–5.
4. Rice T.W., Wheeler A.P., Bernard G.R. et al. Comparison of the SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio and the PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio in Patients With Acute Lung Injury or ARDS. Chest 2007; 132: 410–7.
5. Bellomo R., Ronco C., Kellum J.A. et al. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit. Care 2004; 8: 204–12.
6. Интенсивная терапия. Национальное руководство, в 2-х томах. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 856–85.
7. Гажева А.В., Кожевников В.В., Назаров В.И. и др. Инфекционная безопасность в медицинских учреждениях. Руководство для медицинских работников. М.: ФГУ «ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения Росздрава», 2005: 70.
8. Pittet D., Higonnet S., Huirbarth S. et al. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Lancet 2000; 356: 1307–12.
9. Tibballs J. Teaching hospital medical staff to handwash. Med. J. Aust. 1996; 164: 395–8.
10. Dorsey S.T., Cydulka R.K., Emerman C.L. Is handwashing teachable? Failure to improve handwashing behavior in an urban emergency department. Acad. Emerg. Med. 1996; 3: 360–5.
11. Watanakunakorn C., Wang C., Hazy J. An observational study of hand washing and infection control practices by healthcare workers. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 1998; 19: 858–60.
12. Avila-Agiero M.L., Umaza M.A., Jimenez A.L. et al. Handwashing practices in a tertiary-care, pediatric hospital and the effect on an educational program. Clin. Perform. Qual. Health Care 1998; 6: 70–2.
13. Kirdand K.B., Weinstein J.M. Adverse effects of contact isolation. Lancet 1999; 354: 1177–8.
14. Maury E., Alzieu M., Baudel J.L. et al. Availability of an alcohol solution can improve hand disinfection compliance in an intensive care unit. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 324–7.
15. Muto C.A., Siström M.G., Farr B.M. Hand hygiene rates unaffected by installation of dispensers of a rapidly acting hand antiseptic. Am. J. Infect. Control 2000; 28: 273–6.
16. Pittet D., Mourouga P., Perneger T.V. et al. Members of the Infection Control Program. Compliance with handwashing in a teaching hospital. Ann. Intern. Med. 1999; 130: 126–30.
17. Абдусаламов С.Н., Мелкова К.Н. и др. Профилактические режимы ведения больных и подходы к оптимизации сопроводительной терапии при трансплантации костного мозга. Клиникогематол. 2010; 1: 21–9.
18. EBMT 2008. Bone Marrow Transplant. 2008; 41(1): S103.
19. Munker R., Lasarus H.M., Atkinson K. The BMT Data Book, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009: 119.
20. Horning S., Chao N., Negrin R. et al. High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation for Recurrent or Refractory Hodgkin's Disease: Analysis of the Stanford University Results and Prognostic Indices. Blood 1997; 89: 801–13.
21. Munker R., Lasarus H.M., Atkinson K. The BMT Data Book, 2nd edn. Cambridge University Press, 2009: 239.