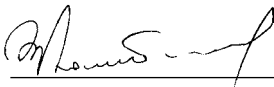


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра здравоохранения



В.В. Колбанов

31 декабря 2003 г.

Регистрационный № 135–1103

**ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ
С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ, ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ
И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии

Авторы: Ю.С. Стронгин, К.В. Почетухин, Н.П. Литвинко, канд. мед. наук С.Е. Буглова, д-р мед. наук М.П. Потапнев, д-р мед. наук, проф. О.В. Алейникова

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является методом специализированной помощи детям, страдающим различными онкологическими и гематологическими заболеваниями, первичными иммунодефицитами, наследственными дефектами метаболизма, а также другими врожденными и наследственными болезнями, протекающими с поражением кроветворной и иммунной систем. Сущность метода заключается в проведении предтрансплантационной иммуносупрессивной и миелоаблативной терапии, призванной обеспечить беспрепятственное приживание донорских стволовых клеток, а также комплекса сопроводительной терапии, которая сделала бы максимально безопасным течение посттрансплантационного периода.

Предложенные режимы мониторинга, лечения и профилактики осложнений позволят оптимизировать течение посттрансплантационного периода после трансплантации костного мозга (ТКМ) у детей.

Методические рекомендации предназначены для врачей педиатров, гематологов и онкологов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Основные показания к проведению различных видов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные показания к проведению различных видов трансплантации

Диагноз	Статус	Аллогенная трансплантация родственная	Аллогенная трансплантация неродственная	Аутологическая трансплантация
Острый миелолейкоз	Полная ремиссия (ПР) 1 (стандартный риск)	–	–	+
	ПР1 (высокий риск)	+	–	+
	ПР2	+	+	+
Острый лимфолейкоз	ПР1 (стандартный риск)	–	–	–
	ПР1 (высокий риск)	+	+	–
	ПР2 (кроме поздних внекостномозговых рецидивов)	+	+	–

Продолжение таблицы 1

Диагноз	Статус	Аллогенная трансплантация родственная	Аллогенная трансплантация неродственная	Аутологичная трансплантация
Хронический миелолейкоз (ХМЛ)	Хроническая фаза	+	+	+
	Фаза акселерации	+	+	-
	Бластная фаза (во 2 хф)	+	+	-
Неходжкинская лимфома (НХЛ)	PR1 (стандартный риск)	-	-	-
	PR1 (высокий риск)	-	-	+
	PR2 (ранний рецидив)	+	-	+
Лимфогранулематоз (ЛГМ)	PR1	-	-	-
	PR2 (ранний рецидив)	-	-	+
	Резистентный рецидив1	-	-	+
Миелодиспластический синдром (МДС)	Агрессивные формы (RAEB, RAEB-T, ХММЛ)	+	+	-
Тяжелый комбинированный иммунодефицит		+	+	-
Другие первичные иммунодефициты	T-клеточные, дефекты фагоцитоза, дефицит адгезии лейкоцитов и т.д.	+	+	-
Апластическая анемия		+	-	-
Врожденные и наследственные заболевания	Анемия Фанкони	+	-	-
	Анемия Блекфена — Даймонда	+	-	-
	Талассемия (гомозиготы)	+	-	-
	Серповидно-клеточная анемия (гомозиготы)	+	-	-
	СГЛ	+	+	-
	(в т.ч. гапло)			
	Болезнь Гоше	+	+	-
	Мукополисахаридозы	+	+	-
Остеопетроз	+	+	-	
(в т.ч. гапло)				

Диагноз	Статус	Аллогенная трансплантация родственная	Аллогенная трансплантация неродственная	Аутологичная трансплантация
Солидные опухоли	Нейробластома	–	–	+
	Опухоль Вильмса	–	–	+
	Саркома Юинга	–	–	+
	Мягкотканная саркома	–	–	+
	Опухоли мозга	–	–	+

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). С учетом результатов стандартной химиотерапии проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток в состоянии первой гематологической ремиссии рекомендуется только для больных с неблагоприятными вариантами заболевания. Благоприятный прогноз при адекватной терапии имеют дети со следующими вариантами ОМЛ:

– М3 (t 15, 17), если в терапию была включена all-транс-ретиноевая кислота;

– М4 с эозинофилией (inv. 16) при наличии краниального облучения;

– М2 (t 8, 21) при включении в терапию высоких доз цитозара.

Во второй гематологической ремиссии с учетом плохого прогноза при проведении химиотерапии рекомендуется проведение всех типов трансплантации гемопоэтических клеток.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ). Некоторым пациентам с неблагоприятными вариантами заболевания ((t 4, 11) (t 9, 22) и др.) может проводиться аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток в первой ремиссии.

Первичные иммунодефициты. ТКМ является терапией выбора у больных, страдающих различными формами комбинированных иммунодефицитов (ретикулярная дисгенезия, дефицит НЛА II класса и др.), Т-клеточных иммунодефицитов, а также дефектами фагоцитоза и т.д. При отсутствии НЛА-идентичного родственного донора следует рассмотреть вопрос о проведении трансплантации от альтернативного донора.

Апластическая анемия. Для детей с приобретенной тяжелой апластической анемией проведение родственной трансплантации является лечением выбора. При отсутствии родственного донора и

неэффективности комбинированной иммуносупрессивной терапии возможно проведение трансплантации от неродственного донора.

Анемия Блекфена — Даймонда. Больным показано проведение родственной аллогенной трансплантации при отсутствии ответа на терапию кортикостероидами и большой трансфузионной зависимости.

Талассемия и серповидно-клеточная анемия. Для всех случаев гомозиготной талассемии и серповидно-клеточной анемии проведение родственной аллогенной трансплантации является терапией выбора.

Солитарные опухоли:

1. Нейробластома — 4-я стадия при возрасте старше 1 года либо стадии 1–3 при наличии цитогенетических аномалий (делеция короткого плеча хромосомы 1, амплификация с-тус).

2. Опухоль Вильмса — гистологически высокий риск либо рецидив.

3. Саркома Юинга — 4-я стадия либо изолированный рецидив.

4. Мякотканная саркома — 4-я стадия либо рецидив, не поддающийся резекции.

5. Опухоли мозга: медуллобластома, PNET дна IV желудочка или глиома, чувствительные к химиотерапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Относительные:

1. Рефрактерность к химиотерапии:

– ОЛЛ с 3-м рецидивом с >30% бластов в костном мозге (КМ), но без бластов в периферии;

– ОМЛ со 2-м рецидивом.

2. Контролируемые тяжелые инфекции.

3. Индекс Карновского менее 70%.

4. Хронический персистирующий гепатит С.

Абсолютные:

1. Прогрессирование лейкоза:

– ОЛЛ с 3-м рецидивом с >30% бластов в КМ и с наличием бластов в периферии;

– хронический миелобластный лейкоз (ХМЛ) в фазе бластного криза.

2. Неконтролируемые тяжелые инфекции.
 3. Индекс Карновского менее 40%.
 4. Хронический агрессивный гепатит.
- Значения индекса Карновского приводятся в табл. 2.

Таблица 2

Индекс Карновского

Нормальная физическая активность, пациент не требует специального ухода	100	Нормальная активность, нет симптомов болезни
	90	Нормальная активность, легкие симптомы болезни
	80	Нормальная активность достигается с напряжением, средние симптомы болезни
Нормальная физическая активность невозможна, хотя пациент вполне независим	70	Независимость, но неспособность к нормальной активности или работе
	60	Периодически необходима помощь, но в основном пациент независим
	50	Часто необходима поддержка и медицинский уход
Независимость невозможна, необходимы длительное лечение и уход	40	Пациент прикован к постели, нуждается в специальном уходе и лечении
	30	Постоянно прикован к постели, показана госпитализация, хотя терминальный кризис не угрожает
	20	Тяжело болен, необходима госпитализация и активная поддерживающая терапия
	10	Терминальная стадия, быстрое прогрессирование заболевания
	0	Смерть

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Виды трансплантаций:

1. Аутологичные (ауто-ТКМ) — в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток используются КМ и/или «мобилизованные» стволовые клетки периферической крови больного.

2. Аллогенные (алло-ТКМ) — источниками гемопоэтических стволовых клеток являются КМ, стволовые клетки периферической крови или пуповинная кровь донора:

– сингенные (от монозиготных сиблингов);

- геноидентичные (от HLA-идентичных сиблингов);
- не полностью совместимые родственные (гаплоидентичные);
- от совместимых неродственных доноров.

Для идентификации родственного совместимого донора проводится серологическое типирование больного, его родителей, родных братьев и сестер по антигенам гистосовместимости HLA — локусам A, B и DR. До недавнего времени при совпадении по всем шести антигенам ставилась реакция смешанной культуры лимфоцитов (MLC). При негативной MLC (радиоактивность <20% от контроля) донор признавался подходящим для ТКМ. Дополнительно ставится кросс-матч-реакция (КМР). При негативной КМР донор признается подходящим для ТКМ. При отсутствии совместимого донора среди ближайших родственников рассматривается возможность поиска донора в зарубежных банках доноров. Для идентификации неродственного совместимого донора необходимо проведение молекулярного типирования по 10 локусам A, B, C, DR и DQ методом амплификации ДНК данных локусов с помощью специфических праймеров (SSOP), существует около 800 разновидностей аллелей данных локусов.

После подбора донора и установления сроков трансплантации осуществляется поэтапное обследование и подготовка реципиента к ТКМ.

Подготовка и обследование донора КМ

Предварительные процедуры:

- осмотр, измерение роста и веса;
- общий анализ крови (с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы);
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови (развернутый);
- группы крови и резус-фактор;
- титры агглютининов при несовпадении по группе с реципиентом;
- вирусологическое обследование: ВИЧ, гепатиты, антигены и антитела к ним;
- цитомегаловирус (ЦМВ), Herpes simplex (серология);
- туберкулезный анамнез, реакция Манту;

- реакция Вассермана;
 - токсоплазмоз (серология);
 - паразитологическое исследование кала + соскоб на энтеробиоз;
 - мазок из зева на бациллу Леффлера;
 - гемоглобин-электрофорез (при талассемии);
 - миелограмма — по индивидуальным показаниям, например, лейкопения у однойцевых близнецов;
 - цитогенетика — по показаниям;
 - психологическая подготовка донора, беседа с родителями о возможных осложнениях от операции забора КМ, получение письменного согласия родителей или (у совершеннолетних) донора;
 - у доноров старше 18 лет — аутологичный забор крови 5 мл/кг.
- Преднарковое обследование* (за неделю до забора КМ):
- справка об инфекционных контактах;
 - осмотр врача-анестезиолога;
 - общий анализ крови;
 - рентгенограмма грудной клетки;
 - ЭКГ;
 - коагулограмма или время свертывания;
 - общий анализ мочи;
 - поступление донора в стационар за 24 ч.

После забора КМ донор находится под наблюдением анестезиолога. На следующий день после забора КМ проводится общий анализ крови, выписка под амбулаторное наблюдение. Донору КМ назначаются на 1 мес. препараты железа по 5 мг элементарного железа на килограмм веса.

Донор стволовых клеток периферической крови (СКК) обследуется по тому же плану в случае необходимости проведения общей анестезии при постановке бедренного венозного катетера (день 0) и как обычный донор компонентов крови — при проведении цитофереза путем периферического венозного доступа.

Подготовка и обследование больного перед ТКМ

После подбора донора больному и установления сроков трансплантации осуществляется поэтапное обследование и подготовка реципиента к ТКМ.

1. Обследование. Не позднее, чем за 3 недели до ТКМ.

- осмотр;
- общий анализ крови;
- группа крови, резус-фактор;
- титр изоагглютининов при АВ0-несовместимости;
- у больных с лейкемией — исследование аспирата костного мозга из 2 точек;
- люмбальная пункция — у больных лейкемией (см. протоколы кондиционирования);
- полный биохимический анализ крови;
- анализ иммуноглобулинов крови;
- вирусологическое обследование: ВИЧ, гепатиты А, В и С, антигены и антитела к ним; ЦМВ, Herpes simplex (серология);
- токсоплазмоз (серология);
- реакция Вассермана;
- общий и биохимический анализ мочи + клиренс креатинина;
- рентгенограмма органов грудной клетки; рентгенограмма придаточных пазух, панорамный рентгенологический снимок ротовой полости — по показаниям;
- спирометрия — по показаниям;
- ЭКГ;
- ЭхоКГ с определением фракции выброса левого желудочка;
- ЭЭГ;
- компьютерная томография (КТ) черепа, грудной клетки и брюшной полости;
- УЗИ брюшной полости и почек;
- неврологический статус;
- осмотр офтальмолога;
- осмотр стоматологом с обязательной санацией ротовой полости;
- консультация ЛОР-врача + аудиометрия.

2. Имплантация двухканального катетера типа «Хикман» — день –15.

3. Госпитализация в отделение — день –10.

Асептический режим и сопроводительная терапия

С момента поступления больного в ламинарный бокс для поддержания асептического режима используются следующие меры:

- селективная оральная деконтаминация;
- низкомикробная диета;
- постоянное пребывание пациента в стерильном боксе с ламинарным потоком воздуха;
- регулярный и тщательный гигиенический и антисептический уход за кожей и слизистыми;
- «стерильный» режим работы персонала — использование стерильной одежды, перчаток, масок, специальной обработки рук, личный микробиологический контроль;
- ограничение посещаемости бокса;
- мониторинг микробиологического статуса больного.

Селективная оральная деконтаминация

1. Профилактика бактериальных инфекций:

- ципрофлоксацин — 20 мг/кг/сут каждые 12 ч со дня –10 до восстановления гранулоцитов выше 500/мкл при отсутствии кишечной реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ);
- полимиксин М — 100 тыс. ЕД/кг/сут каждые 6 ч со дня –10 до дня –7, далее по результатам контроля бактериальных посевов кала;
- аугментин — 375 мг 3 раза в сутки (максимально — 6 г/сут) со дня –10, отмена при назначении ванкомицина, возобновление при отмене системной антибактериальной терапии. После алло-ТКМ назначается на один год.

2. Профилактика грибковых инфекций:

- фунгилин (амфотеронал) (суспензия) детям до 1 года — 1 г/сут, старше — 1–2 г/сут со дня –10, отмена препарата осуществляется по окончании иммуносупрессии;
- флюконазол — 3–8 мг/кг/сут 1 раз в сутки со дня –10 до дня +120.

3. Профилактика протозойных инфекций: триметоприм-сульфаметоксазол 5 мг/кг/сут по триметоприму каждые 12 ч 3 раза в неделю со дня –10 до дня +120; перерыв — со дня –1 до приживления ($L = 1000/\text{мкл}$).

Для пациентов, серопозитивных на токсоплазмоз, вместо триметоприм-сульфаметоксазола применяют фансидар — 1 таблетка (525 мг) на 20 кг веса 1 раз в неделю.

4. Профилактика реактивации инфекций вирусами группы Herpes:

– ганцикловир (получают только ЦМВ-серопозитивные реципиенты) — 10 мг/кг/сут на 2 введения внутривенно со дня –8 до дня –1. Ганцикловир в посттрансплантационный период — после достижения приживления (нейтрофилы + моноциты более 500 в мкл в течение не менее 3 дней) 10 мг/кг внутривенно на 2 введения в течение 2 недель, назначается при двукратной ПЦР-позитивности или позитивности на ранние антигены; при клинике, совместимой с висцеральной ЦМВ-инфекцией (интерстициальный пульмонит или гастроэнтерит);

– ацикловир — 250 мг/м² 3 раза в день внутривенно со дня –10 до перевода на пероральный прием; доза per os — 500 мг/м² 3 раза в сутки до дня +120, далее 250 мг/м² до 6 мес. или дольше при продолжении.

Поддержание уровня пассивного иммунитета

Иммуноглобулины внутривенно: 100 мг/кг со дня –10 каждую неделю до дня 100, далее при снижении уровня IgG ниже 5,0 г/л.

Профилактика цитолитической гиперурикемии

Аллопуринол: 10 мг/кг/сут в 2 приема в таблетках с первого дня кондиционирования до дня –2 включительно или урикозим — 1 ампула на 10 кг массы тела (кроме апластической анемии и болезни Фанкони).

Профилактика веноокклюзионной болезни и тромбоза центрального венозного катетера

Гепарин: 100 ЕД/кг/сут (кроме апластической анемии и болезни Фанкони) постоянной суточной инфузией за 12 ч до начала кондиционирования до дня +21 (при наличии показаний — дольше) под контролем АПТВ 2 раза в неделю.

Профилактика судорог

Клоназепам начинают применять за сутки до назначения бусульфана в дозе 0,5–1,0 мг утром и вечером. При невозможности перорального приема медикаментов с целью профилактики судорог назначают ривотрил (клоназепам) — 0,05 мг/кг/сут внутривенно.

Профилактика геморрагического цистита

Месна (уромитоксан): общая доза — 200% от дозы циклофосфана. Режим введения: непосредственно перед началом введения циклофосфана — 50% от дозы циклофосфана быстрой инфузией, далее по 50% от дозы циклофосфана на 3-, 6-, 9-й час с момента начала инфузии циклофосфана.

Профилактика рвоты

Ондансетрон (зофран): при площади тела $<0,6 \text{ м}^2$ назначают по 2 мг 3 раза в сутки, от $0,6$ до $1,2 \text{ м}^2$ — по 4 мг, более $1,2 \text{ м}^2$ — по 8 мг 3 раза в сутки. Можно использовать другие антимиетики.

Болевой синдром

Морфин — 1,5 мг/кг в виде суточной инфузии.

Профилактика язвенных поражений желудка и пищевода

Альмагель (альмол): со дня -1 до подъема лейкоцитов выше 1000/мкл, при симптомах эзофагита/гастрита, а также РТПХ — дольше. Назначают по 5 мл 3 раза в день за 30 с до еды.

Омепразол (мопрал, зероцид): 1 капсула или 1 мл внутривенно вечером.

Профилактика витаминной недостаточности

Серневит (солювит): внутривенно капельно в 100 мл 0,9% NaCl за 3 ч + адамель (нонан), 1 ампула + 10 мл (или 1 мл на год жизни) глюконата кальция 10% + фоцитан, 1 ампула + 10 мл 10% MgCL — со дня $+1$ и до выхода из аплазии, затем по показаниям.

Фолиевая кислота: 25 мг внутривенно со дня $+8$ в течение 3 мес., затем внутрь до 1 года, при РТПХ — дольше.

Витамин К: 20 мг 2 раза в неделю.

Витамины B₁ и B₆: 1 раз в неделю внутривенно.

Профилактика РТПХ

Циклоспорин А (ЦсА): со дня -1 по 2 мг/кг/сут постоянной суточной инфузией. После приживления трансплантата при отсутствии симптомов острой РТПХ, а также проявлений мукозита осуществляется переход на пероральный прием ЦсА в суточной дозе в 2 раза больше последней внутривенной. Отмена ЦсА у больных,

трансплантированных по поводу приобретенной апластической анемии при отсутствии симптомов хронической РТПХ рекомендуется через 12 мес. после ТКМ. У больных с гемобластозами отмена ЦсА осуществляется через 6 мес. при отсутствии хронической РТПХ и полном химеризме в КМ.

Дозирование ЦсА. Требуемая концентрация в крови:

– при внутривенном введении — 120–200 нг/мл, 300–500 нг/мл/с метабол.;

– при приеме внутрь: на T_0 — 100–200 нг/мл, T_2 — 300–500 нг/мл;

– при концентрации менее 100 нг/мл — осторожное повышение дозы при отсутствии токсичности;

– при концентрации 450–700 нг/мл — отмена вечернего приема, продолжить 70% от дозы;

– при концентрации 700–1000 нг/мл — отмена вечерней дозы, продолжить 40% от дозы;

– при концентрации более 1000 нг/мл — пауза продолжительностью в сутки, начинать 40% от дозы.

Токсичность:

– при повышении креатинина более 50% — редукция дозы на 25% (если креатинин не снизится — снизить еще на 25%);

– при повышении более 100% — редукция дозы на 50% (более 200% — пауза 1–2 дня, далее 25–50% от дозы);

– при повышении билирубина более 34 ммоль/л — 30% редукция, более 85 ммоль/л — пауза 1–2 дня, затем 25–50% от дозы;

– при появлении судорог — пауза в терапии.

Метотрексат в дозе 10 мг/м² применяют в виде короткой внутривенной инфузии в дни +1 (15 мг/м²), +3, +6, +11. При невозможности возобновления приема ЦсА после приживления трансплантата (в основном при нефротоксичности) профилактика РТПХ проводится метотрексатом в дозе 10 мг/м² раз в неделю.

Экспузия костного мозга

Аспирация КМ выполняется под общей анестезией путем множественных пункций задних гребней подвздошных костей. Забирается до 20 мл КМ/кг массы тела донора (в случае, если вес реципиента превышает вес донора). Забранный КМ помещается в пакет

(500 мл) с АСD-A (68 мл) и гепарином (10 ЕД гепарина на 1 мл КМ). Для уменьшения объема миелоинфузии проводится плазмоэкстракция, при групповой несовместимости донора и реципиента используется метод удаления эритроцитов путем седиментации в растворе гидроксипропилкрахмала (НАЕС:КМ = 1:4).

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток у доноров при помощи гранулоцитарного колониестимулирующего фактора

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ, препараты «Нейпоген» или «Граноцит») целесообразно применять у доноров, используя следующую схему: Г-КСФ 10 мкг/кг/сут подкожно (вводятся 1–2 флакона в день в зависимости от массы тела донора) в течение 5 дней. Ежедневно необходимо контролировать общий анализ крови (на день забора — Нв более 100 г/л; PLT более 50×10^9 /л). Забор СКК — день 4–5. Для афереза стволовых клеток используется сепаратор клеток крови «Вахтер CS-3000+».

Данные об оптимальном количестве гемопоэтических стволовых клеток для ТКМ представлены в табл. 3.

Таблица 3

Оптимальное количество гемопоэтических стволовых клеток для ТКМ

Клетки	КМ	Стволовые клетки периферической крови	Пуповинная кровь
Лейкоциты ($\times 10^8$ /кг)	2 (0,5–7,0)	8 (3,0–50,0)	0,5 (0,1–10)
CD34+ ($\times 10^6$ /кг)	3 (0,7–15,0)	7 (3,0–40,0)	0,5 (0,1–5,0)
CFU-GM ($\times 10^4$ /кг)	6 (1–24)	47 (14–390)	2 (1–21)
CD3($\times 10^6$ /кг)	<30	<300	

Миелоинфузия

За 30 мин до миелоинфузии пациенту вводится пипольфен 0,02 мл/кг, дексон 0,2 мг/кг и лазикс 0,5 мг/кг. КМ должен быть перелит через центральный катетер при помощи инфузионной систе-

мы для переливания крови. Время трансфузии — 1,5–2 ч, в зависимости от объема КМ и массы реципиента.

Трансфузионная тактика для пациентов, различных с донорами КМ по системам АВ0 и резус

Если донор D позитивен, а реципиент D негативен, в дни 1–28 следует использовать D-Neg-эритроконцентрат, со дня 29 — D-Pos-эритроконцентрат. Если донор D негативен, используется D-Neg-эритроконцентрат. При АВ0-несовместимости донора и реципиента перед миелоинфузией должна производиться очистка от донорских эритроцитов >98%. Перед миелоинфузией следует использовать группу крови реципиента. После миелоинфузии — продукты группы 0 (I) до тех пор, пока АВ0-антитела к донорскому АВ0-типу не перестанут выявляться и антиглобулиновый тест будет негативным. Далее можно использовать донорскую группу.

Протоколы кондиционирования

На основании проведенных исследований и данных зарубежной литературы были выбраны оптимальные режимы кондиционирования у детей для различных нозологических групп без тотального облучения тела (табл. 4).

Таблица 4

Режимы кондиционирования

Режим	Суммарная доза	Суточная доза	Введение	Дни	Диагноз
Вu/VP/CPH Бусульфан	16 мг/кг	4 мг/кг	внутрь	–9, –8, –7, –6	ОМЛ, ПР2 ХМЛ, анемия Фанкони
Вепезид	20–40 мг/кг	20–40 мг/кг	внутривенно за 2–4 ч	–5 (–4)	Т-ОЛЛ (ПР1–2) НХЛ (Т, Ki-1)
Циклофосфан	120 мг/кг	60 мг/кг	внутривенно за 1 ч	–4, –3	
Вu/VP/CPH Бусульфан	480 мг/м ²	120 мг/м ²	внутрь	–8, –7, –6, –5	НХЛ (В)
Вепезид	900 мг/м ²	300 мг/м ²	внутривенно за 4 ч	–7, –6, –5	
Циклофосфан	120 мг/кг	60 мг/кг	внутривенно за 1 ч	–4, –3	

Продолжение таблицы 4

Режим	Суммарная доза	Суточная доза	Введение	Дни	Диагноз
ВЕАМ					ЛГМ
Кармустин	300 мг/м ²	300 мг/м ²	внутривенно за 2 ч	-7	
Цитозар	800 мг/м ²	100 мг/м ² ×2	внутривенно за 2 ч	-6, -5, -4, -3	
Вепезид	400 мг/м ²	100 мг/м ²	внутривенно за 2 ч	-6, -5, -4, -3	
Мелфалан	140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 30 мин	-2	
Bu/ARA-C/MPH					пре-B-ОЛЛ, (ПР1-2)
Бусульфан	16 мг/кг	4 мг/кг	внутри	-9, -8, -7, -6	
Цитозар	18 г/кг	3 г/кг ×2	внутривенно за 3 ч	-5, -4, -3	
Мелфалан	140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 30 мин	-2	
Bu/CPH					ОМЛ, ПР1
Бусульфан*	16 мг/кг	4 мг/кг	внутри	-9, -8, -7, -6	
Циклофосфан	150 мг/кг	50 мг/кг	внутривенно за 1 ч	-5, -4, -3	
Bu/CPH/MPH**					МДС, ХММЛ
Бусульфан	16 мг/кг	4 мг/кг	внутри	-7, -6, -5, -4	
Циклофосфан	120 мг/кг	60 мг/кг	внутривенно за 1 ч	-3, -2	
Мелфалан	140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 30 мин	-1	
ATG/CPH					апластическая анемия
АТГ	5 доз	1,5 флакона на 10 кг	внутривенно за 8 ч	с -10 до -6	
Циклофосфан	200 мг/кг	50 мг/кг	внутривенно за 1 ч	-5, -4, -3, -2	
Bu/TIO/ATG/CPH					Т-ОЛЛ, ПР2 (гапло)
Бусульфан	16 мг/кг	4 мг/кг	внутри	-9, -8, -7, -6	
Тиотепа	300 мг/м ²	300 мг/м ²	внутривенно за 2 ч	-5	
АТГ	5 доз	1,5 флакона на 10 кг	внутривенно за 8 ч	с -5 до -1	
Циклофосфан	150 мг/кг	50 мг/кг	внутривенно за 1 ч	-4, -3, -2	

Продолжение таблицы 4

Режим	Суммарная доза	Суточная доза	Введение	Дни	Диагноз
Вu/ТЮ/АТГ/СРН Бусульфан	16 мг/кг	4 мг/кг	внутрь	-9, -8, -7, -6	ТКМ от неродственного донора
Тиотепа	10 мг/кг	10 мг/кг	внутривенно за 2 ч	-4	
АТГ	5 доз	1,5 флакона на 10 кг	внутривенно за 8 ч	с -5 до -1	
Циклофосфан	120 мг/кг	60 мг/кг	внутривенно за 1 ч	-3, -2	
Вu/ТЮ/МРН Бусульфан	16 мг/кг	4 мг/кг	внутрь	-7, -6, -5, -4	саркома Юинга IV ст.
Тиотепа	600 мг/м ²	300 мг/м ²	внутривенно за 2 ч	-3, -2	
Мелфалан	140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 30 мин	-3, -2	
МРН Циклофосфан	300 мг/м ²	300 мг/м ²	внутривенно струйно	-7	рабдомиосаркома IV ст.
Мелфалан	200 мг/м ²	20 мг/м ²	внутривенно за 30 мин	-1	
Вu/МРН Бусульфан	16 мг/кг	4 мг/кг	внутрь	-7, -6, -5, -4	нейробластома IV ст.
Мелфалан	140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 30 мин	-2	
ТЮ/Carbo/VP Тиотепа	600 мг/м ²	150 мг/м ²	внутривенно за 1 ч	-8, -7, -6, -5	опухоли ЦНС
Карбоплатин	2000 мг/м ²	500 мг/м ²	внутривенно за 24 ч	-8, -7, -6, -5	
Вепезид	1000 мг/м ²	250 мг/м ²	внутривенно за 24 ч	-8, -7, -6, -5	
АМЕ-Н+МРН Цитозар	8000 мг/м ²	1000 мг/м ² ×2	внутривенно за 2 ч	-6, -5, -4, -3	ОМЛ, ПР1 (ауто)
Митоксантрон	30 мг/м ²	30 мг/м ²	внутривенно за 2 ч	-6	
Вепезид	500 мг/м ²	500 мг/м ²	внутривенно за 1 ч	-3	
Мелфалан	140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 30 мин	-1	

Режим	Суммарная доза	Суточная доза	Введение	Дни	Диагноз
Carbo/VP Карбоплатин	2000 мг/м ²	500 мг/м ²	внутривенно за 24 ч	-8, -7, -6, -5	незрелая тератома
Вепезид	1000 мг/м ²	250 мг/м ²	внутривенно за 24 ч	-8, -7, -6, -5	

*дети до 5 лет — 480 мг/м²

**для профилактики ЦНС-рецидива при ОЛЛ проводятся интратекальные введения метотрексата 12 мг в дни +28, +42, +56, +70, +84, +98

Клинико-лабораторный мониторинг

Наблюдение во время проведения ТКМ (с -10-го по +30-й день)

1. Частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания (ЧД), температура тела, артериальное давление (АД), сатурация — каждые 3 ч (при необходимости — каждый час).

2. Баланс жидкости: внутрь + внутривенно — диурез — патологические потери — каждые 3 ч (6, 12, 24 ч); вес — каждые 12 ч.

3. Общий анализ крови (ОАК) — ежедневно; ретикулоциты, формула, СОЭ — 2 раза в неделю.

4. Биохимический анализ крови (белок, мочеви́на, креатинин, билирубин, глюкоза, К, Na — ежедневно; Nb плазмы, АЛАТ, АсАТ, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутаминтрансфераза (ГГТ), С-реактивный протеин, моче́вая кислота, Са, Mg, P, Cl, Fe, амилаза, клиренс по креатинину) — 2 раза в неделю.

5. Протеинограмма — 1 раз в неделю.

6. Общий анализ мочи (ОАМ) + биохимический анализ мочи — 2 раза в неделю.

7. Коагулограмма — 2 раза в неделю; с агрегацией — по показаниям.

8. Посевы на флору (зев, нос, ухо, аксиллярная впадина, крайняя плоть или препуциальное кольцо, анус, ранка центрального венозного катетера) — 1 раз в неделю.

9. Рентгенограмма органов грудной клетки — 1 раз в неделю.

10. Вирусология (гепатиты, цитомегаловирус (ЦМВ), герпес, вирус Эпштейна — Барра (ВЭБ), токсоплазмоз) — 1 раз в 2 недели.

11. Дополнительные методы обследования (УЗИ, КТ) и осмотр узкими специалистами — по показаниям.

Наблюдение за больными после ТКМ

Наблюдение за пациентами после ТКМ проводится: до +100 дней — 1 раз в неделю; до +180 дней — 1 раз в 2 недели; до 1 года — 1 раз в месяц:

1. ОАК + формула + СОЭ + ретикулоциты.
2. Биохимический анализ крови (белок, мочеви́на, креатинин, глюкоза, К, Na, Са, Mg, ЩФ, АлАТ, АсАТ, ЛДГ, ГГТ, билирубин, Нб плазмы, гаптоглобин).
3. Кровь на уровень циклоспорина.
4. Коагулограмма (до 100 дней, далее по показаниям).
5. ОАМ.
6. Протеинограмма (до 100 дней, далее по показаниям).
7. ПЦР на ЦМВ (1 раз в месяц до 180 дней, далее по показаниям).
8. Рентгенограмма органов грудной клетки (до 100 дней, далее по показаниям).
9. УЗИ органов брюшной полости (1 раз в месяц, далее по показаниям).
10. Диагностическая костномозговая пункция (день + 100 – далее по показаниям).
11. Диагностическая люмбальная пункция (по показаниям).
12. Кровь на групповую принадлежность (1 раз в месяц до смены группы).
13. Кровь на химеризм (дни +30, +60, +100, +180, +210, +365): по эритроцитам; по лейкоцитам (генетическая лаборатория), если можно определить; по ПЦР (молекулярная биология).
14. Вирусология (серология): гепатиты В, С; герпес; ЦМВ; токсоплазмоз, ВЭБ (1 раз в месяц до 180 дней, далее по показаниям).
15. ЭКГ + УЗИ сердца (по показаниям).
16. Иммунограмма (+30, +60, +100, +180, +210, +365).
17. Консультация эндокринолога (дни + 100, +180, +365).
18. Кровь на Т₃, Т₄, тироксин-стимулирующий гормон, половые гормоны (фолликулостимулирующий гормон, эстрадиол, тестостерон), кортизол, АКТГ (дни +30, +60, +100, +180, +365);

19. Проба Кумбса (дни +30, +60, +100, +180, далее по показаниям).

Энтеральное питание

Стерильная пища — с начала проведения деконтаминации, без молока, без глютена. Введение лактозы — на день +45, глютена — на 10–15 дней позже, при отсутствии острой РТПХ и проблем со стороны ЖКТ. Схема энтерального питания приведена в табл. 5.

Таблица 5

Энтеральное питание

Продукты	Диета
Мясо, рыба, яйца	Исключаются: дары моря (ракушки, мидии и т.п.), яйца, ветчина и копчености (колбаса, сосиски, паштеты и т.п. — опасность листериоза). Продукты только стерилизованные при 250° С в течение 20 мин (СВЧ) или 60 мин (духовка), в алюминиевой фольге либо 60 мин приготовления в скороварке
Овощи	Любые, приготовленные в скороварке в течение 60 мин, стерилизованные при 250° С, как и мясо. Консервированные овощи: в холодном виде (кукуруза и т.п.)
Злаки	Только приготовленные в течение 60 мин в скороварке (каши, пловы и т.п.). Хлеб исключается, заменяется бисквитами. Чипсы, хлебцы, бисквиты только пакетированные. Орехи и семечки строгойше запрещены
Фрукты	Консервированные фрукты в сиропе. Компоты и т.д. только в индивидуальных упаковках пастеризованные, сырые нельзя
Масло	Сливочное масло, маргарин только в индивидуальных упаковках, добавляется в пищу до начала термообработки в скороварке
Сладкое	Сахар, конфитюр, джем, мед, нутелла, шоколад только в индивидуальных упаковках. Домашняя выпечка исключена. Мороженое исключено (в некоторых случаях можно фруктовое мороженое типа «Opal fruit» и т.п. в индивидуальных упаковках)
Напитки	Фруктовые соки, минеральная вода, кока-кола в индивидуальных упаковках. Горячие напитки (чай, кофе, какао) только приготовленные в СВЧ в течение 2 мин. Предпочтительно — кофе растворимый в маленьких пакетиках
Разное	Майонез, кетчуп, горчица только в индивидуальных пакетиках (типа McDonald's)

Инфузионная терапия

Начинается за 20 ч до первого введения циклофосфана, заканчивается через 24 ч после последнего введения цитостатиков. Инфузионная терапия нужна для гипергидратации и защелачивания

организма, в котором происходит массивный цитолиз, а также является составной частью профилактики геморрагического цистита — осложнения от введения циклофосфана.

Объем инфузионной терапии: 4 л/м²/сут.

Состав инфузионной терапии (на 1 л раствора G5%): NaCl — 60 мл 10% раствора, KCl — 75 мл 4% раствора, NaHCO₃ — 40 мл 8,4% раствора.

Контроль: баланс — каждые 4 ч, вес — через 12 ч, электролиты сыворотки — не реже 2 раз в сутки.

Лазикс внутривенно: каждые 6 ч 5 мг систематически, если имеется задержка, то доза адаптируется (10–15 мг).

Принудительные мочеиспускания каждые 3–4 ч, при невозможности (особенно у маленьких детей) — катетеризация мочевого пузыря, ирригация урологическим раствором с добавлением неомицина и полимиксина В объемом 1000 мл/ч, начиная за 1 ч до введения циклофосфана и далее 24 ч после инфузии циклофосфана.

Парентеральное питание

Парентеральное питание назначается со дня +1:

1. Определение объема: объем парентерального питания = суточный объем – другие введения. После ТКМ общий объем инфузионной терапии составляет 1,8 л/м²/сут.

2. Определение минимальной калорийности. На утилизацию каждого грамма азота необходимо 120–200 ккал. Умножая суточную потребность в азоте на 120–200, получаем общую суточную калорийность питания, которая выполняется за счет повышения концентрации глюкозы до 20–40% и добавлением жиров. Для детей старше 3 лет: первые 1–3 дня — 20 ккал/кг, затем 40 ккал/кг.

3. Определение потребности в азоте. Исходя из суточной потребности на килограмм массы, определяется количество азота, необходимого пациенту. В первые сутки парентерального питания — 0,1 г азота на килограмм массы, далее — 0,2 г/кг.

4. Определение состава энергетических субстратов. Максимальная скорость поступления глюкозы в организм составляет 0,5 г/кг/ч.

5. Электролиты. Доза электролитов зависит от суточной потребности и патологических потерь (чаще всего потеря калия и бикарбонатов при тубулопатии, вызванной амфотерицином В или потеря

натрия, калия и хлоридов в связи диареей). Обычная потребность в электролитах следующая:

- калий — 2–3 мэкв/кг;
- натрий — 1–4 мэкв/кг;
- кальций — 0,5–1 (грудные дети) мэкв/кг (1 мл глюконата кальция 10% = 0,25 ммоль = 0,125 мэкв);
- магний — 0,25–0,5 мэкв/кг (1 мл 25% = 4 ммоль = 2 мэкв).

6. Витамины. Фолиевая кислота — 10 мг/м² через 36 ч. После введения метотрексата — 2–5 введений, далее в течение 1 года, при РТПХ — дольше. Больные, находящиеся на полном парентеральном питании должны получать дополнительно водорастворимые витамины (солловит). Витамины В₁, В₆, фолиевая кислота должны вводиться 1 раз в неделю. Из жирорастворимых витаминов при длительном парентеральном питании необходимо вводить только витамин К 1–2 раза в неделю.

7. Фосфор. Одним из самых частых осложнений полного парентерального питания является гипофосфатемия. Снижение фосфора ниже 0,6–0,7 мэкв/л требует парентерального замещения. Для коррекции используется 10% глюкозо-1-фосфат добавлением в основную инфузию 10–20 мл/сут.

8. Мониторинг во время проведения парентерального питания. Глюкоза сыворотки контролируется ежедневно, а при сочетании парентерального питания с глюкокортикоидной терапией или выявленном нарушении толерантности к глюкозе — 2–6 раз в сутки. Электролиты контролируются ежедневно. Альбумин, триглицериды и кислотно-щелочное состояние — 2 раза в неделю. Контроль веса: для оценки эффекта парентерального питания основным критерием является прекращение падения веса и прибавка в весе.

Реконтаминация после ТКМ

Реконтаминацию начинают, когда у пациента в анализах периферической крови в течение трех суток отмечается количество гранулоцитов >500 или >1000 при отсутствии симптомов острой РТПХ.

День 1: Йогурт.

День 2: Вареный суп.

Вход в бокс без шапочки и стерильного халата.

День 3: Вареная пища и пакетированный хлеб.

День 4: Дополнительно пастеризованные пакетированные молочные продукты (творог, сметана, сыр). «Открытые двери». Возможна выписка ребенка в другое отделение или домой. При РТПХ возможны длительные сроки оральной деконтаминации и стерильная пища.

Вторая неделя: дополнительно очищенные фрукты и овощи, например, бананы, яблоки, апельсины, мандарины, киви, дыни, огурцы, вареный картофель, томаты. Пастеризованное молоко, яйца, сваренные «вкрутую», пакетированные шоколад, ветчина.

Третья неделя: дополнительно невареная пища, например, томаты, яблоки с кожурой, персики, перец, свежий хлеб.

Инфекционные осложнения

Фебрильная нейтропения (подъем температуры до 38,3° С и выше, либо до 38° С, сохранявшейся в течение часа или наблюдавшейся неоднократно в течение суток): до начала антибактериальной терапии следует произвести посевы крови из каждого канала центрального катетера и из периферической вены.

Также в день лихорадки исследуются:

– при энтероколитических проявлениях — микробиологическое исследование кала;

– при респираторных проявлениях — кровь и мокрота на вирусы респираторной группы и микоплазму, бактериальный посев, микологическое исследование;

– рентгенограмма грудной клетки;

– ЦМВ-ПЦР — при разрешении лейкопении или после 28-го дня.

Факторами риска фебрильной нейтропении являются:

1. Нейтропения более 5 дней.

2. Глубина нейтропении — WBC менее 0,1 в литре.

3. Мультирезистентность микроорганизмов.

4. Сочетанное поражение с вирусами и грибами.

5. Нарушение функции гематоэнцефалического барьера.

Факторы, способствующие развитию инфекции:

1. Угнетение клеточного и гуморального иммунитета.

2. Нарушение барьерной функции кожи и слизистых.

3. Активация эндогенных инфекционных агентов.

4. Особенности гематологической патологии.

Принципиально значимые инфекционные агенты в зависимости от специфики нарушения иммунитета перечислены в табл. 6.

Таблица 6

Принципиально значимые инфекционные агенты в зависимости от специфики нарушения иммунитета

Нарушение иммунитета	Инфекционный агент
Нейтропения	Staphylococcus Streptococcus Pseudomonas aeruginosa Aspergillus Candida
Грануломакрофагальный дефицит	Micobacteries Listeria Salmonelles Klebsiellas
Дефект клеточного иммунитета	Mycobacteries Listeria Toxoplasma gondi Pneumocystis carinii Nocardia Legionelles Cryptococcus neoformans Histoplasma Herpes Cytomegalovirus Varicelle-Zona
Дефект гуморального иммунитета	Streptococcus pneumoniae Haemophilus Neisseria meningitis Salmonelles
Спленэктомия	Streptococcus pneumoniae Дисбактериоз Enterobacteriies Streptococcus mitis Pyocyanique
Ятрогенные причины (катетеризация вен и т.д.)	Staphylococcus Candida

Принципы терапии фебрильной нейтропении:

1. Кортикостероиды — дексон 0,5–1 мг/кг.
2. Как минимум два антибиотика.
3. Антибактериальная терапия в течение всего периода нейтропении.

4. Инфузионная дезинтоксикационная терапия.

5. Назначаются факторы роста (нейпоген, граноцид) при жизнеугрожаемых состояниях.

Схема антибактериальной терапии:

1. Инициальная терапия: аугментин (тиментин, пиприл) + амикин.

2. Если ребенок не температурит в течение 72 ч, следует решить вопрос об отмене амикина.

3. Если ребенок продолжает температурить в течение 24–48 ч, назначаются 2 антибиотика. При положительном ответе посевов — лечение по чувствительности флоры. При отрицательном ответе — лечение по клиническому течению:

– катетер — ванкомицин;

– нестабильная гемодинамика, диарея — фортум;

– мукозит, парапроктит — метронидазол;

– отсутствие клиники — ванкомицин.

4. Если ребенок продолжает температурить более 72 ч, подключается амфотерицин В, фортум заменяется на тиенам.

Данные о применении различных антибиотиков представлены в табл. 7.

Таблица 7

Применение антибиотиков

Препарат	Суточная доза	Кратность	Введение	Спектр действия
Аугментин	100 мг/кг	3–4 раза в день	внутривенно за 1 ч	грам +
Амикин	15 мг/кг	3–4 раза в день	внутривенно за 1 ч	грам –
Бактрим	30–50 мг/кг	2 раза в день	внутривенно за 1 ч	пневмоцисты
Оксациллин	100–300 мг/кг	3–4 раза в день	внутривенно за 1 ч	грам +
Ципрофлоксацин	5–10 мг/кг	2 раза в день	внутривенно за 1 ч	грам +, грам –
Цефотаксим	100–200 мг/кг	3–4 раза в день	внутривенно за 1 ч	грам –, энтерококки
Амоксициллин	100–200 мг/кг	3–4 раза в день	внутривенно за 1 ч	грам +, грам –
Колистин	50–100 мг/кг	4 раза в день	внутривенно за 1 ч	грам –
Эритромицин	10–30 мг/кг	3 раза в день	внутривенно за 1 ч	грам +

Препарат	Суточная доза	Кратность	Введение	Спектр действия
Метронидазол	20–30 мг/кг	3 раза в день	внутривенно за 1 ч	анаэробы
Цефтазидим	100 мг/кг	3 раза в день	внутривенно за 1 ч	грам –
Фосфомидин	15 мг/кг	4 раза в день	внутривенно за 2 ч	грам +
Гентамицин	5 мг/кг	2 раза в день	внутривенно за 1 ч	грам +
Нетромицин	6–7,5 мг/кг	2 раза в день	внутривенно за 1 ч	грам –
Офлоксацин	10 мг/кг	2 раза в день	внутривенно за 1 ч	грам –
Пиперациллин	200–300 мг/кг	4 раза в день	внутривенно за 1 ч	грам +, грам –
Рифампицин	20–30 мг/кг	2 раза в день	внутривенно за 1 ч	грам +
Цефтриаксон	80 мг/кг	1 раз в день	внутривенно за 1 ч	грам –
Тикарциллин	200–300 мг/кг	3–4 раза в день	внутривенно за 1 ч	грам –
Тиенам	60–90 мг/кг	4 раза в день	внутривенно за 1 ч	грам +, грам –
Ванкомицин	40 мг/кг	2 раз в день	внутривенно за 1 ч	грам +

Острая РТПХ

Острая РТПХ развивается, как правило, в период, начинающийся за 1–2 дня до начала подъема лейкоцитов и заканчивающийся днем +100. Данные о степени органного поражения при острой РТПХ представлены в табл. 8.

Таблица 8

Степени органного поражения при острой РТПХ

Степень поражения	Кожа	Печень	Кишечник
	пятнисто-папулезная сыпь	билирубин (ммоль/л)	диарея (мл/м ² в сутки)
1	<25%	34–51	300–580
2	25–50%	51–102	580–880
3	генерализованная эритродерма	102–255	>880
4	буллезный эпидермолиз	>255	сильная боль или илеус

Данные о клиническом стадировании острой РТПХ представлены в табл. 9.

Таблица 9

Клиническое стадирование острой РТПХ

Стадия	Степень		
	кожа	печень	ЖКТ
I — легкая	1–2	0	0
II — умеренная	1–3	1	1
III — тяжелая	2–3	2–3	2–3
IV — жизнеугрожающая	2–4	2–4	2–4

Лечение острой РТПХ:

1. Стадия I–II: ЦсА + преднизолон 2 мг/кг с 50% редуцией дозы каждые 5 дней при хорошем ответе.

2. Стадия >II: ЦсА + преднизолон 5 мг/кг с 40% редуцией дозы каждые 5 дней при хорошем ответе. При неполном ответе или при прогрессировании через 3 дня назначается АТГ — 1,5 флакона на 10 кг в течение 3 дней (если лимфоциты >10%).

Хроническая РТПХ

Хроническая РТПХ развивается, как правило, после дня +100 в 30–45% случаев:

– прогрессивная хроническая РТПХ развивается сразу после острой;

– хроническая РТПХ *de novo* развивается без острой РТПХ (20% случаев).

Факторы риска возникновения хронической РТПХ:

1. Острая РТПХ.

2. Инфекции (герпетические вирусы, вирусы гепатита и др.).

3. Смешанный химеризм.

4. Возраст.

5. HLA-DR 5,38; 5,57 (+ поражение легких).

6. Ранняя отмена применения ЦсА.

7. Спленэктомия.

Особенности клинического течения хронической РТПХ представлены в табл. 10.

Таблица 10

Клиника хронической РТПХ

Орган/система	Клиника
Кожа	Диспигментация, ксероз, эритема, склеродерма, ониходистрофия, алопеция
Слизистые рта	Лихеноиды
Глаза	Дакриоцистит, кератит
Печень	Желтуха
Легкие	Обструктивные/рестриктивные изменения
Вагина	Стеноз, атрофия
Суставы	Контрактуры, бурситы, артриты
Другие	Потеря веса

Клинико-патологическая классификация хронической РТПХ:

1. Локализованная:

- печеночная дисфункция;
- ограниченное кожное поражение.

2. Экстенсивная:

- генерализованное поражение кожи;
- печеночная дисфункция/локальное поражение кожи:
 - а) хронический агрессивный гепатит или цирроз;
 - б) поражение глаз;
 - в) поражение слюнных желез и слизистых рта;
 - г) вовлечение других органов.

Лечение хронической РТПХ (следует начинать как можно раньше):

1. Преднизолон + ЦсА.
2. Преднизолон + азатиоприн.
3. Тигазон.
4. Галидомид (64% ответ).
5. Тотальное облучение тела в дозе 1 Гр.
6. УФ-терапия + псорален.
7. Селлсепт, такролимус, зенапакс.

Минимальная резидуальная болезнь и смешанный химеризм

Возможные причины при ХМЛ: Т-деплегция — 66% случаев; ЦсА + метотрексат — 22%; ЦсА — 13%.

Цитогенетический мониторинг после алло-ТКМ при ХМЛ проводится один раз в 3 мес. с оценкой химеризма в динамике. В норме через 6 мес. после эффективно проведенной ТКМ pcr-abl не обна-

руживается. При нарастании количества Rh-позитивных клеток или в случае их появления после цитогенетической ремиссии используется нижеследующая терапевтическая тактика:

1. Отмена иммуносупрессии.
2. Интерферон, интерлейкин-2, Г-КСФ.
3. Полихимиотерапия, гамма-терапия.
4. Донорские лимфоциты, СКК, дендритические клетки.
5. Повторная ТКМ.

Долгосрочный ответ на трансфузию донорских лимфоцитов — ХМЛ>ОМЛ>ОЛЛ.

Вакцинопрофилактика

1. АСТ-Ниб (против гемофильной палочки) — через 6 мес. после ТКМ, двукратно с интервалом в 6 мес.

2. Имовакс-полио (против полиомиелита) — через 2 мес. после последней вакцинации АСТ-Ниб, троекратно с интервалом в 1 мес.

3. АДС-М — троекратно с интервалом в 1 мес. (вместе с имовакс-полио).

4. Пневмо-23 (против пневмококка) — не ранее чем через 2 года после ТКМ.

Материально-техническое обеспечение метода

Алкеран (мелфалан), Глаксо-Веллком (Великобритания).

Амоксициллин, Немофарм (Югославия).

Аспарагиназа, Медак (Германия).

Ацикловир, Глаксо-Веллком (Великобритания).

Вепезид, Бристол-Майерс Сквибб (Италия).

Ганцикловир, Хоффман-Ля Рош (Швейцария).

Гепарин, Московский эндокринный завод (Россия).

Гидрокортизон, ICN Фарма (США).

Граноцит, Рон Пуленк Рорер (Франция).

Месна (уромитексан), USB (Бельгия).

Метотрексат, Ледерле (США).

Милеран, Глаксо-Веллком (Великобритания).

Нейпоген, Хоффман-Ля Рош (Швейцария).

Новантрон, Ледерле (США).

Октагам, ОктаФарма (Австрия).

Ондансетрон (зофран), Глаксо-Веллком (Великобритания).
Полимиксин М, ICN Фарма (США).
Ривотрил (клоназепам), Хоффман-Ля Рош (Швейцария).
Сандиммун (циклоспорин А), Новартис Фарма (Швейцария).
Тимоглобулин, Пастер Мерье Конно (Франция)
Тиотепа, Ледерле (США)
Триметоприм-сульфаметаксазол, Глаксо-Веллком (Великобритания).
Флюконазол, Пфайзер (США).
Фунгилин (амфоморонал), Бристол-Майерс Сквибб (Италия).
Циклофосфан, Бристол-Майерс Сквибб (Италия).
Ципрофлоксацин, Байер (Германия).
Цитозар, Фармация-Апджон (США).
Сепаратор клеток крови «Вахтер CS-3000 Plus», Бакстер (Австрия).