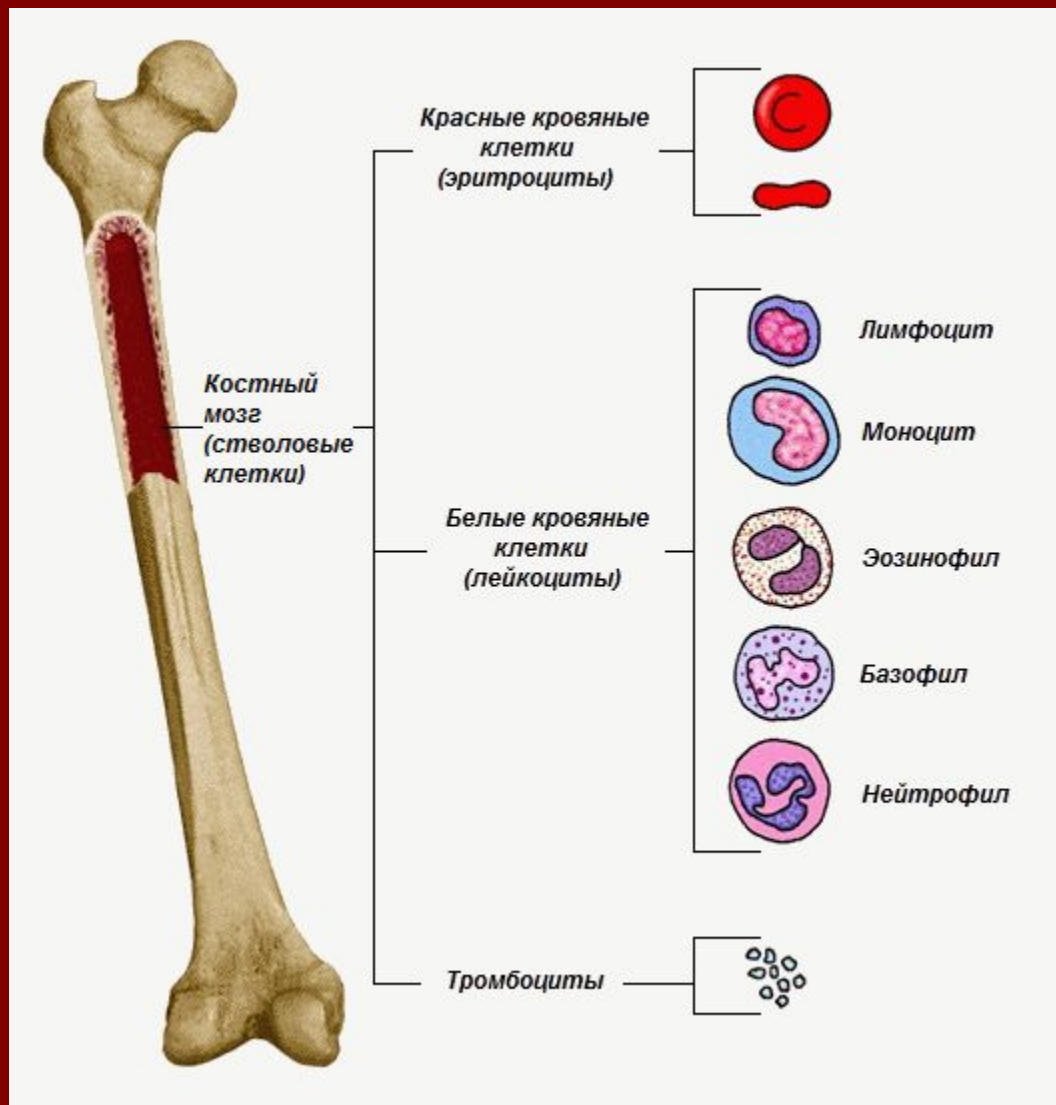




Пересадка (трансплантация) костного мозга

Введение

- Трансплантация костного мозга или трансплантация кроветворных стволовых клеток является одним из методов лечения ряда раковых заболеваний (**лейкемия, лимфома, множественная миелома, нейробластома, саркома Юинга** и др.), а также ряда других состояний (**апластическая анемия, гликогенозы, мукополисахаридозы, иммунодефициты** и др.).
- **Костный мозг** представляет собой мягкое, губчатое вещество, находящееся в центре большинства крупных костей человеческого скелета. Костный мозг это кроветворный орган и производит все клетки составляющие кровь, такие как красные и белые кровяные тельца, тромбоциты.



Функции КОСТНОГО МОЗГА (рис. 1).

- Все эти клетки происходят из клеток-предшественниц, находящихся в костном мозге и называемых **кроветворными стволовыми клетками**. Организм человека может управлять развитием стволовых клеток в зависимости от текущих потребностей в определенных компонентах крови. Этот процесс чрезвычайно активен, т.к. в костном мозге в час производятся миллионы разных клеток. Большая часть кроветворных стволовых клеток находятся в костном мозге до их превращения в различные клетки крови, которые затем попадают в кровоток. Однако небольшое количество стволовых клеток может быть найдено в циркулирующей крови, что позволяет выделять их оттуда при определенных условиях. Существуют различные способы для увеличения количества стволовых клеток в периферической крови перед их забором.

Клетки костного мозга, подготовленные для трансплантации.



Пересадка костного мозга.

- Наиболее эффективные методы лечения рака, такие как **химиотерапия** и **облучение**, являются очень токсичными для костного мозга. Чем выше получаемая доза, тем большее повреждающее действие оказывается на **костный мозг**.
- При пересадке костного мозга пациент получает очень интенсивную химио- и радиотерапию, которые убивают раковые клетки и уничтожают нормальные клетки, развивающиеся в костном мозге, включая крайне необходимые **кроветворные стволовые клетки**. После такого лечения необходим источник здоровых стволовых клеток для пересадки. Пересаженные клетки заново поселятся в костном мозге и возобновят производство клеток крови.
- Стволовые клетки для трансплантации могут быть получены из костного мозга (**трансплантат костного мозга**), из крови (**стволовые клетки периферической крови**; в этом случае требуется прием лекарственных препаратов для увеличения количества кроветворных клеток в кровотоке), или иногда из крови, полученной из пуповины во время рождения здорового ребенка (**трансплантат крови из пуповины**).

Виды трансплантации костного мозга.

- Существует два основных типа пересадки костного мозга: **аутологичный** (взятый у самого пациента) и **аллогенный** (взятый у донора).
- При **аутологичной трансплантации** осуществляется забор и сохранение собственных стволовых клеток больного перед проведением противоопухолевого лечения. В определенных случаях клетки подвергаются специальной обработке (очищению) для удаления любых оставшихся раковых клеток, и затем замораживаются для хранения и дальнейшего использования. После того как химиотерапия и/или облучение завершены, собранные **стволовые клетки** оттаивают и возвращают кровоток пациента.
- При **аллогенной трансплантации** стволовые клетки получают от донора, в идеальном случае от брата или сестры (сибса) со сходной генетической структурой. Если у пациента нет совместимого сибса, можно использовать кровь другого человека с похожей генетической структурой.
- **Трансплантация без подавления костного мозга (Non-myeloablative transplant)** иногда называется "мини" или щадящей трансплантацией, позволяет провести менее интенсивную химиотерапию перед пересадкой костного мозга с помощью аллогенных **стволовых клеток**. Этот метод может быть рекомендован, если стандартная **трансплантация костного мозга** противопоказана вследствие возраста или сопутствующих заболеваний.

Типы

- Врач-трансплантолог определит какой из методов наилучший, приняв во внимание различные факторы, такие как вид рака, возраст и общее состояние здоровья и наличие подходящего донора. Как правило, **аутологичная трансплантация** вызывает меньше побочных эффектов, так как пациент получает свои собственные клетки. Однако аутологичная пересадка может быть менее эффективна, чем аллогенная при определенных раковых заболеваниях.
- При **аллогенной трансплантации** иммунная система донора, передаваемая посредством стволовых клеток, распознает клетки реципиента, включая раковые, как чужеродные и отторгает их. Это полезное явление называется реакцией **трансплантат против опухоли**. При многих видах рака иммунный ответ, вызванный пересаженными стволовыми клетками, улучшает общую эффективность лечения. Эта иммунная реакция позволяет уничтожить остаточные **раковые клетки** в организме.

- Наибольшее опасение вызывает возможность иммунного ответа на пересадку, так называемая реакция трансплантат против хозяина (см. далее **"Реакция трансплантат против хозяина"**).
- При проведении трансплантации без подавления костного мозга считается, что **реакция трансплантат против опухоли**, а не интенсивное противоопухолевое лечение, поможет уничтожить раковые клетки, однако реакция трансплантат против хозяина так же вызывает опасения (см. далее **"Реакция трансплантат против хозяина"**).

Подбор донора костного мозга.

- Существует несколько возможных вариантов для выбора донора **кроветворных стволовых клеток**.
- **Совместимый донор.** Лучше всего, если есть донор со сходной генетической структурой, что значительно снижает риск осложнений, связанных с иммунным ответом. В этом случае клетки реципиента покажутся "менее инородными" пересаженным донорским клеткам. Лучшими кандидатами являются сибсы (т.е. кровные братья и сестры), у которых один шанс из четырех на генетическую совместимость. Такая совместимость является крайне важным фактором, для того чтобы организм воспринял трансплантат. Как правило, родители, дети и другие родственники не годятся быть донорами, т.к. не происходят от одних с Вами родителей, и поэтому отличаются по генетическому материалу. Исключением служит гапло-идентичная трансплантация, применяемая в отдельных случаях.

- **Совместимый неродственный донор.** Если сибсы отсутствуют, или они оказались несовместимыми, можно использовать совместимого неродственного донора. Поиск подходящего донора выполняется при помощи **национальных реестров доноров** по всему миру.
- **Несовместимый родственный или неродственный донор.** Некоторым пациентам может быть предложена **пересадка костного мозга** от частично совместимого члена семьи (называемого несовместимым родственным донором). Кроветворные стволовые клетки в этом случае проходят специальную подготовку, чтобы свести к минимуму иммунный ответ пациента. Другой альтернативой служит **кровь пуповины**, собираемая у здоровых новорожденных в процессе родов; эта кровь чрезвычайно богата кроветворными стволовыми клетками.

Подготовка к пересадке КОСТНОГО МОЗГА.

- Методики трансплантации костного мозга могут отличаться у разных пациентов. Это зависит от вида злокачественного заболевания, лечебных программ, используемых в данном медицинском центре, протокола клинического исследования (если пациент включен в одно из таких исследований), а также других факторов. Здесь описаны наиболее частые компоненты процедуры пересадки костного мозга. Конкретные детали программы трансплантации необходимо обсудить непосредственно с лечащими специалистами.

Оценка общего состояния здоровья.

- Перед процедурой трансплантации Вам нужно будет пройти общее обследование. Прежде всего трансплантологи выяснят медицинскую историю больного. Большинству пациентов потребуется также провести различные лабораторные анализы. Иногда может быть предложена проверка психического здоровья, т. к. трансплантация очень серьезная процедура, требующая большой ответственности и затраты душевных сил. Некоторые пациенты нуждаются в консультациях психиатра или психолога для обсуждения возникших опасений и помощи в преодолении стрессовой ситуации.
- На встрече с координатором трансплантации или медсестрой можно подробно обсудить весь процесс пересадки костного мозга. Пребывание в больнице может занять несколько недель или месяцев, поэтому важно четко представлять себе весь лечебный процесс и знать, куда и кому обратиться с вопросами и за помощью. Некоторые пациенты предпочитают, чтобы на такой встрече их сопровождал друг или родственник, кто-то захочет записать беседу на диктофон или попросит изложения в письменном виде содержания консультации, чтобы иметь информацию под рукой в случае необходимости.

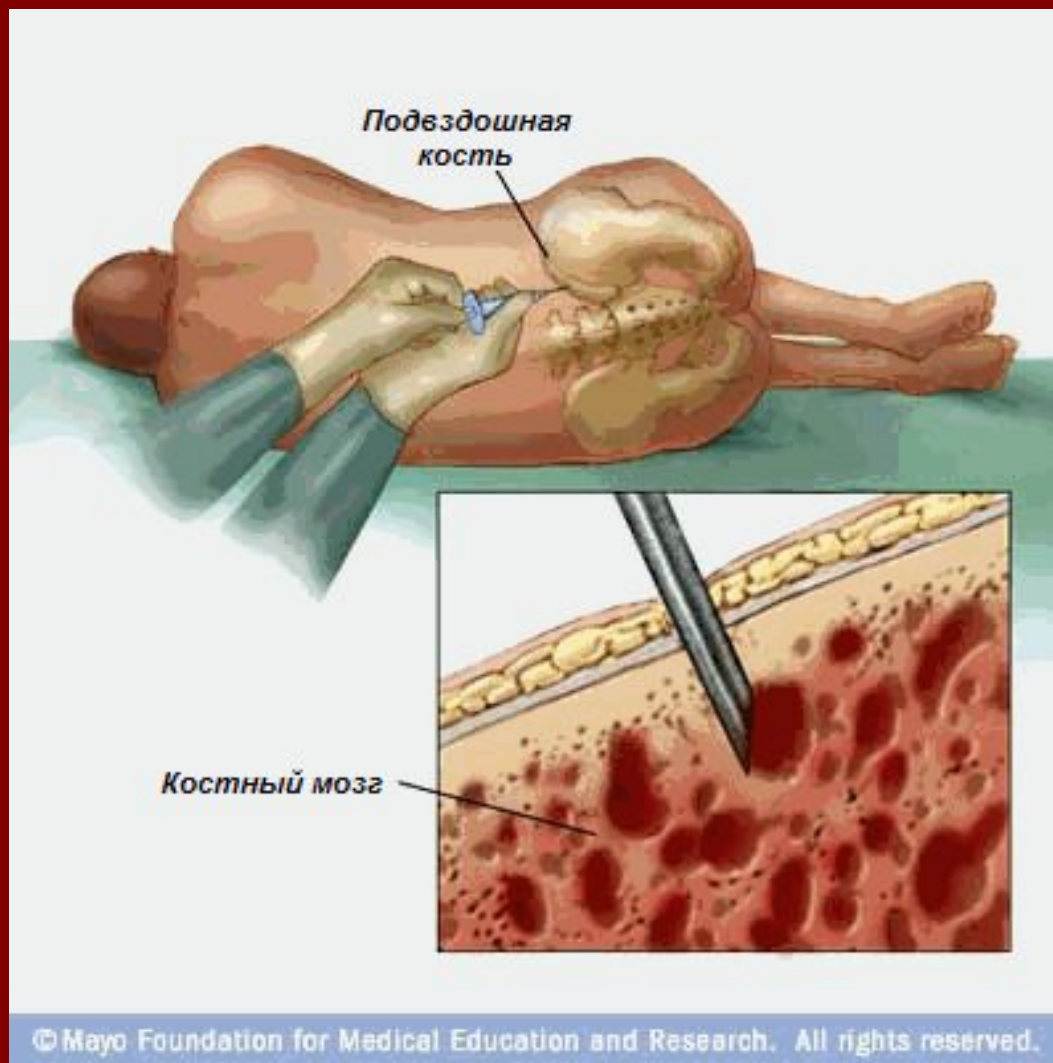
- **Решение бытовых вопросов.** Пациентам, которые проведут ближайшие недели или месяцы в больнице, необходимо решить вопросы, связанные с семьей, домашним хозяйством и домашними животными, финансами и местом работы.
- Во время подготовки к пересадке стоит подумать также о составлении подробных указаний в случае, если состояние не позволит самостоятельно выражать свою волю. Такими указаниями могут быть завещание, генеральная доверенность, назначение личного медицинского представителя. Социальный работник или адвокат могут объяснить, какие документы могут для этого понадобиться.

- **Установка центрального венозного катетера.** В процессе подготовки, во время проведения и после пересадки костного мозга могут потребоваться многочисленные лекарственные препараты. Чтобы избежать повторных внутривенных вливаний, большинству пациентов до начала лечения устанавливается **центральный венозный катетер**. Это короткая хирургическая процедура, во время которой тонкая, гибкая пластиковая трубка вводится в крупную вену в области верхней части грудной клетки. Катетер, как правило, имеет два или три канала для вливания лекарств и продуктов крови (включая кроветворные стволовые клетки), а также для забора крови на анализы.
- Место установки центрального венозного катетера должно содержаться в чистоте. Необходимо, также, следить за появлением признаков **инфекции** (боль, покраснение, отек, выделения из места введения катетера, озноб, повышение температуры).

Забор кроветворных стволовых клеток.

- Если планируется **аутологичная трансплантация**, то перед интенсивной химиотерапией и/или облучением, будет произведено забор кроветворных стволовых клеток самого пациента. Основными источниками стволовых клеток являются **костный мозг** или периферическая кровь.
- Если костный мозг инфильтрирован злокачественными клетками, то предварительно может понадобиться один или более курсов химиотерапии. Извлечение (забор) стволовых клеток костного мозга проводится под общей или эпидуральной анестезией. Во время процедуры используется длинная игла, с помощью которой откачивают костномозговую ткань из различных участков тазовых и бедренных костей (см. рис. 2).

Рис. 2



- Забор стволовых клеток из **периферической крови** производится с помощью аппарата для афереза в процессе фильтрации крови. Кровь забирается из вены, проходит процесс фильтрации и возвращается в венозное русло в другом месте. Процедура не требует обезболивания. Для обеспечения достаточного количества стволовых клеток в периферической крови, пациент или донор должны пройти предварительное лечение для стимуляции выработки кроветворных клеток. Здоровые доноры получают только лечение фактором роста; пациентам со злокачественным заболеванием может быть назначена и химиотерапия, и фактор роста. Наиболее часто используется **гранулоцитарный колониестимулирующий фактор** (G-CSF или NEUPOGEN ®).

- **Получение аллогенного костного мозга.** Забор костного мозга у донора проводится обычно в день трансплантации или за день до нее. Процедура, как правило, проводится под общей анестезией.
- Боли после **пункции костного мозга** в большинстве случаев незначительны и легко снимаются обезболивающими препаратами (парацетамол). Донора могут госпитализировать на ночь после операции, а восстановительный период занимает от одной до двух недель.
- **Миелоаблативное лечение (подавление костного мозга).** Как было сказано выше, многим пациентам придется пройти **миелоаблативное лечение** перед пересадкой костного мозга. Это интенсивное лечение ракового заболевания, которое также разрушает костный мозг. Цель такого лечения снизить количество опухолевых клеток в организме, а также подавить иммунную систему для уменьшения вероятности **отторжения трансплантата**. В зависимости от основного заболевания и других факторов, этот этап лечения может включать в себя интенсивную химиотерапию, облучение всего организма или оба метода одновременно.

- **Профилактика инфекций.** Как следствие подавления функции костного мозга, существует повышенный риск развития тяжелых инфекций, т.к. временно прекращается производство белых кровяных клеток (лейкоцитов), которые служат основным средством борьбы с ними. Кроме того, повышается риск чрезмерных кровотечений из-за сниженного количества тромбоцитов в крови.
- После проведения миелоаблативного лечения очень важно избегать любых источников **бактериальных, вирусных и грибковых инфекций**. Даже небольшое количество инфекционных агентов (воздействию которого мы подвергаемся в повседневной жизни) может привести к развитию серьезной инфекции.
- Пациенты, проходящие аллогенную трансплантацию, обычно помещаются в изолятор. Воздух в таком помещении проходит специальную фильтрацию. Кроме того, в комнате поддерживается повышенное давление, чтобы при открытии двери воздух выходил наружу, а не проникал внутрь. Такая изоляция и плохое самочувствие в результате лечения могут вызвать у пациентов нервозность и депрессивное состояние.

- Ко всем посетителям применяются специальные меры предосторожности. Тщательное мытье рук является одной из наиболее эффективных мер, значительно снижающих вероятность передачи инфекции. Посетителям запрещается приносить свежие фрукты, овощи или цветы, потому что на них могут находиться опасные микроорганизмы.
- Могут быть приняты и дополнительные меры для снижения риска инфекций. Например, больному могут назначить **антибактериальные, противогрибковые или противопаразитарные препараты** в качестве профилактики. Из пищи должны быть исключены потенциально опасные продукты. Например, не рекомендуется употребление свежих фруктов и овощей, вся пища должна быть горячего приготовления, а питьевая вода должна быть стерилизована.
- Большинству пациентов разрешается принимать душ. Существует мнение, что душ может распылять грибковые споры, поэтому в некоторых медицинских центрах рекомендуется только мытье в ванной или обтирания. Можно одеваться в больничную пижаму или пользоваться личной чистой одеждой.

- **Переливание препаратов крови.** Во время, когда костный мозг не работает, может потребоваться заместительное переливание препаратов крови, таких как **красные кровяные клетки (эритроциты)**, обеспечивающие доставку кислорода в ткани организма, или тромбоциты, которые помогают предотвратить кровотечения. Эти препараты крови очищают от лейкоцитов и подвергают облучению для уменьшения риска иммунной реакции.

Процедура пересадки костного мозга.

- После завершения интенсивной **химиотерапии** и/или **облучения**, проводится переливание ранее собранного костного мозга или кроветворных стволовых клеток. Переливание осуществляется внутривенно, как правило, через центральный венозный катетер. Процедура занимает около часа и не причиняет боли (см. рис. 3).
- "Пересаженные" клетки проникают в костный мозг и возобновляют нормальную продукцию клеток крови – этот процесс называется приживлением. Важно правильно определить, когда произошло приживление, так как от этого зависит, когда будет возможно ослабить меры безопасности и/или вернуться домой. Если приживление идет медленнее обычного, используются препараты, стимулирующие костный мозг.

Рис. 3



Донор

Реципиент

**Клетки костного мозга донора
заселяют заново костный мозг
реципиента**

- Течение процесса приживления проверяется с помощью ежедневных анализов крови. Нейтрофилы, одна из разновидностей белых кровяных клеток (лейкоцитов), служат показателем приживления. Когда абсолютное количество нейтрофилов достигает как минимум 500 в течение трех последовательных дней, считается, что **приживление трансплантата** произошло. Это может произойти уже в течение 10 дней после пересадки, хотя при трансплантации костного мозга или стволовых клеток обычно требуется 15-20 дней. Пациентам, прошедшим пересадку кроветворных клеток из **пуповинной крови**, может понадобиться от 21 до 35 дней для приживления.
- Для определения приживления можно также использовать контроль количества тромбоцитов. Оно должно быть в промежутке 20000-50000 (если больному не проводилось переливание тромбоцитов). Обычно это происходит одновременно или вскоре после приживления нейтрофилов, но может занять до 8 недель при пересадке **стволовых клеток крови пуповины**.

Побочные эффекты при трансплантации костного мозга.

- Химиотерапия в высоких дозах и облучение всего тела, необходимые для пересадки костного мозга, могут вызывать серьезные побочные эффекты. До того как принять решение по поводу процедуры, необходимо обсудить с лечащим врачом возможные осложнения, токсичность и другие опасности, связанные с трансплантацией. Пациента попросят подписать согласие на проведение пересадки, подтверждающее, что он получил информацию в устном и письменном виде о пользе и возможных опасностях предложенного лечения, альтернативных методах лечения, и что больной получил ответы на все вопросы.
- Одними из наиболее распространенных побочных эффектов являются **мукозит** (воспаление слизистых) и диарея. Они вызываются повреждением быстро размножающихся клеток, таких как клетки слизистой оболочки рта и желудочно-кишечного тракта, химиотерапией и облучением. Тяжелый мукозит может привести к затруднению приема пищи, и может потребоваться внутривенное питание (**полное парентеральное питание**).

- Кроме того, как правило, необходим прием обезболивающих лекарств. В настоящее время доступен препарат для профилактики развития мукозита - KGF (Kerivance®). Одно из исследований показало, что использование Kerivance® у пациентов, проходящих аутологичную трансплантацию с облучением всего тела, значительно снижает возможность мукозита.
- Для предотвращения и лечения **тошноты и рвоты** могут быть использованы сочетания препаратов, обычно включающие в себя антагонисты 5-HT₃ рецепторов (dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, or palonosetron), антагонист NK1 рецепторов (aprepitant (Emend®)) и стероиды (dexamethasone).
- **Потеря волос** временное явление и в большинстве случаев захватывает всю поверхность тела. После завершения химиотерапии и облучения рост волос возобновляется. К сожалению, не существует лечения для предотвращения выпадения волос или для ускорения их роста.

- Вероятность развития **бесплодия** после пересадки костного мозга зависит от вида применяемого лечения и дозы. Если пациент находится в детородном возрасте, стоит обсудить с лечащим врачом меры по снижению риска бесплодия и возможность сохранения яйцеклеток или спермы до начала лечения.
- **Легкие, печень и кости** – подвержены наибольшему риску повреждения в результате цитотоксического лечения. У лиц, прошедшие общее облучение тела, могут возникнуть катаракты, хотя это осложнение становится все более редким с появлением современных методов облучения.
- Существует небольшая вероятность появления **вторичного рака** после трансплантации костного мозга, вероятно в результате лечения первичного рака и лечения, связанного с пересадкой. Вторичный рак может развиваться в течение нескольких лет (в среднем 3-5) после трансплантации.

- У 10% до 50% больных, получивших **аллогенный трансплантат**, может развиваться осложнение, называемое **реакцией трансплантат против хозяина (РТПХ)**. Этот эффект может быть острым (развивается в первые 100 дней) или хроническим (развивается после 100 дней). Данное осложнение не возникает при аллогенной пересадке, когда донором является сам пациент. Понятие "трансплантат" относится к пересаженным кроветворным клеткам, а под понятием "хозяин" подразумевается организм пациента. Таким образом, РТПХ представляет собой состояние, когда трансплантированные клетки иммунной системы донора начинают атаковать органы реципиента. РТПХ, наряду с основным заболеванием, является главной угрозой успешной пересадке костного мозга. Для предотвращения реакции трансплантат против хозяина используются иммуносупрессивные препараты, антибиотики, и иногда, кортикостероиды. Для лечения развившейся РТПХ применяются большие дозы стероидных препаратов. Симптомами этой реакции могут служить сыпь, диарея, повреждение печени и другие проявления, в зависимости от пораженных органов.

- **Отторжение трансплантата** редкое осложнение, возникающее примерно в 1% процентах случаев после пересадки костного мозга. Риск отторжения может быть повышен при определенных видах трансплантации и источниках кроветворных клеток.
- Существует определенная вероятность **смертности** в результате лечения. Степень риска зависит от возраста, характера основного заболевания, вида трансплантата (аутологичный или аллогенный) и других факторов, таких как квалификация и опыт медицинского учреждения в проведении подобных процедур. Перед согласием на проведение пересадки важно четко представлять себе индивидуальный уровень риска в сравнении с необходимостью проведения процедуры.

Лечение после пересадки КОСТНОГО МОЗГА.

- После того, как приживление трансплантата произошло, количество клеток крови продолжит возрастать, и иммунная система будет постепенно восстанавливаться. Все это время пациент должен находиться под наблюдением команды трансплантологов.
- **Трансплантация без подавления костного мозга** (немиелоаблативная) может проводиться на амбулаторной основе, что позволяет ночевать дома. Все другие виды трансплантации требуют госпитализации в течение двух – трех недель после пересадки. В любом случае, и после выписки необходимы частые визиты к врачу для наблюдения. Следует запланировать проживание в пределах досягаемости от медицинского центра в течение как минимум 100 дней после проведения пересадки.
- После трансплантации костного мозга еще много месяцев существует повышенный риск развития инфекций. Необходимо иметь это в виду и следить за появлением признаков инфекции, таких как повышенная температура тела (более 38° С), боли и озноб. Иногда рекомендуется профилактический прием антибиотиков.
- Исследования показывают, что пациенты, успешно перенесшие трансплантацию костного мозга и избавившиеся от рака, возвращаются к нормальному качеству жизни. Большинство пациентов могут вести активный образ жизни, работать и сохраняют хорошее здоровье. Уровень качества жизни постепенно улучшается в течение месяцев после пересадки.