

Актуальные вопросы наблюдения, диагностики и реабилитации пациентов на отдаленных сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Ю. В. Скворцова¹, А. А. Масчан¹, В. М. Делягин¹, Л. В. Сидоренко^{1,2},
Г. Я. Цейтлин^{1,2}, Н. Н. Володин^{1,2}, А. Г. Румянцев¹

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва;

²Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

Контакты: Юлия Валериевна Скворцова yuscvo@mail.ru

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в настоящее время — терапия выбора множества злокачественных и незлокачественных заболеваний взрослых и детей. Возникающие в результате токсические эффекты, длительный иммунодефицит, алло- и аутоиммунные реакции, нарушения развития костной ткани, дисфункция эндокринной системы являются неполным перечнем ее осложнений, требующих тщательного наблюдения специалистами, ранней диагностики и адекватного лечения. Данный очерк посвящен вопросам наблюдения, диспансеризации и реабилитации детей после ТГСК в условиях Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Отражены показания к реабилитации, структура и особенности организации мониторинга и восстановления детей после ТГСК, спектр планируемых мероприятий, а также актуальность и значимость улучшения качества жизни пациентов после длительной и тяжелой терапии жизнеугрожающих заболеваний.

Ключевые слова: реабилитация, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поздние осложнения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

The follow-up, diagnosis, and rehabilitation of patients in late periods following hematopoietic stem cell transplantation: Topical issues

Yu. V. Skvortsova¹, A. A. Maschan¹, V. M. Delyagin¹, L. V. Sidorenko^{1,2}, G. Ya. Tseitlin^{1,2}, N. N. Volodin^{1,2}, A. G. Rumyantsev¹

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²“Russkoe Pole” (Russian Field) Therapy and Rehabilitation Center, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is now the therapy of choice for a multitude of malignant and benign diseases in adults and children. Resultant toxic effects, sustained immunodeficiency, allo- and autoimmune responses, bone tissue malformations, and endocrine system dysfunction are an incomplete list of its complications requiring for specialists' close observation, early diagnosis, and adequate treatment. This essay is dedicated to the follow-up, prophylactic medical examination, and rehabilitation of children after HSCT at the “Russkoe Pole” (Russian Field) Therapy and Rehabilitation Center, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev. It shows indications for rehabilitation, the pattern and specific features of post-HSCT monitoring and recovery in children, and the relevance and importance of improving their quality of life after long-term and difficult therapy for life-threatening diseases.

Key words: rehabilitation, hematopoietic stem cell transplantation, late complications after hematopoietic stem cell transplantation

Гематология (от греч. *haima* — кровь и *logos* — учение о крови) — учение о крови, кроветворных органах и их заболеваниях. Ее развитие уходит своими корнями в далекое прошлое. Датой рождения гематологии как науки можно считать 1673 г., когда голландский анатом Левенгук открыл эритроциты. В конце XIX века были опубликованы унитарные теории А.А. Максимова, А.Н. Крюкова (1909), А. Паппенгейма, ставшие осно-

вой теории гематологии. В 1930–1950-х годах накопился фактический материал, дополняющий теорию А.А. Максимова. С учетом новых данных И.А. Кассирский и Г.А. Алексеев составили детализированный вариант схемы кроветворения, в которой отражены принципы унитарной теории. В этой теории стромальная и кроветворная ткань имеют общего предшественника — стволовую кроветворную клетку. В начале 1970-х

годов были получены доказательства существования единой для всех ростков кроветворения полипотентной стволовой клетки, обнаружены промежуточные формы клеток-предшественников для каждого ростка кроветворения. История же клинической гематологии измеряется всего столетием, так как развитие ее было невозможно без существенных молекулярно-генетических и технических достижений, а также параллельного развития других отраслей медицины, в частности, трансфузиологии и умения лечить инфекционные заболевания. В настоящее время гематология — одна из наиболее быстро развивающихся медицинских наук: стало возможным достижение положительных результатов и продление жизни больным, считавшимся неизлечимыми всего несколько десятков лет назад.

После открытия главного комплекса гистосовместимости (МНС), или системы лейкоцитарных антигенов (HLA), в 1966 г. Жаном Доссе стали совершенствоваться методики HLA-типирования, таким образом, открылась возможность для успешного проведения аллогенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) как способа излечения тяжелых онкогематологических, иммунных и метаболических заболеваний.

ТГСК в настоящее время — терапия выбора множества злокачественных и незлокачественных заболеваний взрослых и детей. Инициально она создавалась с целью поддержания кроветворения после высокодозной химиотерапии больных с солидными опухолями и после получения высокой дозы облучения. В дальнейшем аллогенную ТГСК стали рассматривать как способ коррекции врожденных иммунодефицитов и недостаточности кроветворения, а далее цель ТГСК переместилась в сторону адоптивной иммунной терапии для злокачественных и аутоиммунных заболеваний. Так, вероятность излечения ребенка от тяжелого комбинированного иммунодефицита, при условии как можно более ранней ТГСК, достигает в настоящее время 90 %. Процесс развития ТГСК был невозможен без совершенствования научных представлений о природе костно-мозгового окружения, биологии гемопоэтических стволовых клеток, проблемы гистосовместимости и пр. Развитие ТГСК позволило многим ученым и клиницистам по всему миру научиться излечивать ранее летальные болезни. Параллельно с ростом числа волонтеров, готовых сдать свой костный мозг, и единиц пуповинной крови в международных банках, возрастает количество альтернативных трансплантаций — ежегодно тысячи людей обретают новую жизнь.

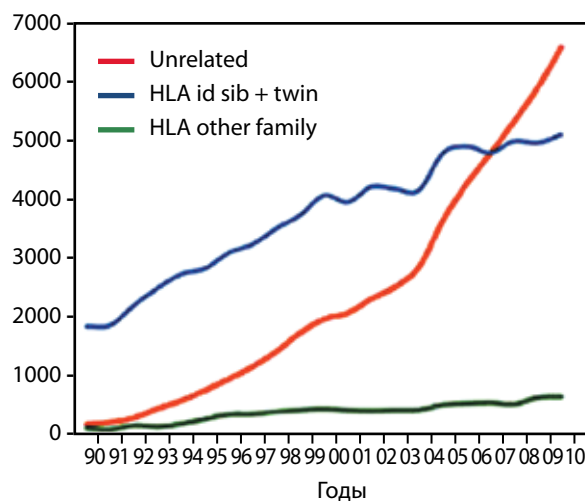
Стало возможным продление жизни и улучшение ее качества у пациентов с врожденными нарушениями обмена веществ, такими как мукополисахаридозы, аденолейкодистрофия, метахроматическая лейкоцисторфия и др. Больные рефрактерными острыми лейкозами получают единственный шанс достижения

клинико-гематологической ремиссии и выживания благодаря аллореактивному эффекту ТГСК и проведению клеточной терапии в посттрансплантационном периоде. В последние десятилетия все чаще проводятся альтернативные ТГСК — от неродственных доноров при отсутствии HLA-совместимых сиблингов, гаплоидентичные ТГСК от одного из родителей при неэффективном поиске неродственного донора (рисунок).

Любая ТГСК — это серьезное вмешательство, показания к которому должны быть строго определены. Последствия проведения высокодозной химиотерапии в составе кондиционирования, возникающие в результате токсические эффекты, длительный иммунодефицит, алло- и аутоиммунные реакции, нарушения развития костной ткани, дисфункция эндокринной системы являются неполным перечнем осложнений ТГСК, требующих тщательного наблюдения специалистами, ранней диагностики и адекватного лечения. Ведь при достижении цели ТГСК — излечить основное заболевание — нельзя забывать о последующем качестве жизни пациентов.

Все поздние осложнения после ТГСК можно разделить на злокачественные — вторичные гемобласты и солидные опухоли и незлокачественные. К незлокачественным нарушениям относятся множественные токсические и иммунные поражения органов и систем, нарушения функции эндокринной системы, минерализации и плотности костной ткани, психоневрологические проблемы. С целью сохранения качества жизни пациентов вышеназванные отклонения заслуживают пристального внимания, мониторинга, диагностики и терапии [2–4].

Наблюдение, диспансеризация и реабилитация детей после аллогенной ТГСК в России развиты недостаточно вследствие совокупности причин: выписка



Активность аллогенных ТГСК в Европе (ЕВМТ) за период с 1990 по 2010 г. [1]

пациентов на амбулаторное наблюдение по месту жительства, где не накоплен опыт местных специалистов в отношении ведения данной категории больных, отсутствие центров реабилитации для детей после ТГСК, затруднения с госпитализацией больных, требующих стационарного лечения вследствие тяжести осложнений (ограниченность койко-ресурсов отделений трансплантации костного мозга), дефицит научной базы по анализу данных осложнений и разработке протоколов ведения пациентов. Большие затруднения вызывают диагностика и лечение хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), возникающей на поздних сроках после ТГСК и неминуемо приводящей к инфекционным проблемам вследствие активной комбинированной иммуносупрессивной терапии [5, 6]. Коррекция эндокринной патологии детей после ТГСК [7] должна проводиться сведущими в данной области специалистами, у девочек — гинекологами-эндокринологами, для обучения которых в России пока не существует специализированных центров. С целью лечения костной патологии чрезвычайно важно сотрудничество с центрами травматологии и ортопедии [8]. Для восстановления репродуктивной функции после ТГСК актуальными и новыми для нашей медицины являются методы криоконсервации половых клеток пациентов (сперма у мальчиков, ткань яичников у девочек), которые пока еще не используются активно. Проблема качественного мониторинга, профилактики и лечения поздних осложнений аллогенных ТГСК у детей является чрезвычайно актуальной для общего здоровья населения в условиях возрастания количества проведенных в нашей стране ТГСК.

Создание такого ресурса, как Лечебно-реабилитационный научный центр ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на базе бывшего санатория «Русское поле», позволяет выполнить ранее сложные задачи, направленные на мониторинг, раннюю диагностику поздних осложнений и реабилитацию детей и молодых взрослых после ТГСК. Детский санаторий «Русское поле» функционирует более 20 лет, за которые комплексную реабилитацию получили более 13 тыс. детей в возрасте от 6 до 18 лет и их родители из 71 региона Российской Федерации. С 1 января 2014 г. весь комплекс санатория с его богатейшими природными и лечебными ресурсами начал трансформацию в реабилитационный центр для детей с онкогематологическими заболеваниями — уникальное и чрезвычайно актуальное учреждение, равных которому не было до сих пор в нашей стране, да и во многих других странах мира.

Разработанные за 20-летнюю деятельность организационно-методические принципы служат основой для функционирования системы комплексной реабилитации детей со злокачественными новообразованиями на всех этапах специализированной помощи. Целью современной модификации является восстановление

детей с самыми разными гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями, перенесших длительную специфическую терапию и достигших ремиссии или стабилизации состояния, в качестве 2-го и 3-го этапов реабилитации. Большие надежды возлагаются на использование данной структуры в целях восстановления детей после ТГСК как довольно тяжелого и зачастую инвалидизирующего терапевтического метода [4].

На базе Центра создается отделение реабилитации детей и молодых взрослых после ТГСК.

Планируемая мощность отделения — 40 коек. Предполагаемая длительность пребывания пациента — 21 день. Пребывание может быть пролонгировано в соответствии с показаниями. Проживание в комнате рассчитано на 1–2 семьи — каждый ребенок совместно с одним из родителей или опекунов.

Структура организации помощи включает постоянные штаты в виде заведующего отделением, врачей-гематологов, имеющих знания и опыт работы в области ТГСК, прошедших специализацию по реабилитации пациентов, медицинских сестер, младшего медперсонала. К непостоянным штатам относятся консультанты из отделений ТГСК ФНКЦ ДГОИ, имеющие опыт в лечении пациентов после ТГСК, курирующие больных в отделении по системе ротации, а также некоторые другие консультанты. Консультирование пациентов может осуществляться в виде еженедельных однократных выездов докторов в «Русское поле» либо, наоборот, в виде консультаций больных, пребывающих в «Русском поле», в консультативно-поликлиническом отделении ФНКЦ ДГОИ с обеспечением их организованного выезда.

С точки зрения оснащения отделения, помимо стандартных, соответствующих санитарно-эпидемиологическим нормам, условий проживания пациентов и их родителей в комнатах с совмещенными санузлами, предусмотрено наличие процедурного кабинета, палаты с возможностью проведения кислородотерапии, помещения для игр и занятий с психологом.

Показания для направления пациентов в отделение реабилитации — это больные, перенесшие ТГСК минимум 1 год назад, завершившие цикл лечения, которым требуется закрепление эффекта проведенной терапии и предстоит контрольное обследование.

Они не должны иметь осложнений в виде:

- выраженной гипофункции трансплантата;
- трансфузионной зависимости;
- инфекционных проблем;
- тяжелой экстенсивной хронической РТПХ с выраженным ограничением функций;
- органной недостаточности.

Критерием отбора также является высокий индекс Карновского, Лански (не менее 80 %, см. Приложения 1 и 2) с возможностью проявлять достаточную физическую активность.

Приложение 1. Общее состояние больного (Performance status) по шкале Карновского и ECOG–ВОЗ

Шкала Карновского (активность, %)	ECOG–ВОЗ		
Состояние нормальное, жалоб нет	100	0	Нормальная активность
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания. Нормальная активность с усилием	90 80	1	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе. Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять значительную часть своих потребностей	70 60	2	Больше 50 % дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании. Инвалид. Нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской	50 40	3	Нуждается в пребывании в постели более 50 % дневного времени
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть не предстает. Тяжелый больной. Госпитализация необходима. Необходимо активное лечение. Умиравший	30 20 10 0	4	Не способен обслуживать себя. Прикован к постели

Приложение 2. Шкала Лански (для пациентов младше 16 лет)

Описание	Оценка состояния, %
Полная активность, норма	100
Минимальные ограничения физической активности	90
Активный, но быстро устает	80
Более выраженные ограничения активности и меньше времени, проводимого в играх	70
Минимальная активность в подвижных играх, занят спокойными играми	60
Одевается, но проводит лежа большую часть дня, не играет активно, способен участвовать в спокойных играх	50
Большую часть времени лежит в кровати, но может заниматься спокойными играми	40
Большую часть времени спит, нуждается в помощи даже в самых тихих играх	30
Большую часть времени спит, способен только на самые пассивные занятия	20
Не играет, не встает с кровати	10
Умиравший	0

Возраст не ограничен — от нескольких месяцев до 25 лет. Спектр диагнозов не лимитирован. Пациенты с признаками катаральных явлений, кишечной инфекции, больные с лихорадкой не подлежат госпитализации в отделение реабилитации.

Для проведения эффективной ранней диагностики осложнений и адекватного функционирования отде-

ления необходимо осуществление тесного взаимодействия с:

- клинико-диагностической лабораторией;
- отделением функциональной диагностики;
- консультирующими специалистами;
- отделением лечебной физической культуры (ЛФК) и массажа;
- отделением физиотерапии, бальнео- и талассотерапии, бассейном;
- отделом вакцинопрофилактики;
- центром игр, рукоделия, музыка- и цветотерапии, иппотерапии и пр.;
- центром лечебной педагогики г. Москвы.

Предполагаемые медицинские услуги, которые будут оказаны детям после ТГСК в центре «Русское поле»:

- **обязательные консультации** врачей ТГСК (минимум однократно при поступлении), врачей-реабилитологов;
- осмотры неврологом, окулистом, стоматологом, ЛОР-врачом, кардиологом, эндокринологом, ортопедом, иммунологом, гинекологом по показаниям;
- консультации психолога, нутрициолога, специалиста ЛФК;
- **контрольные обследования:**
 - анализы крови и инструментальные исследования;
 - проведение нейро-психологического тестирования, в том числе в динамике;
- проведение **восстановительного лечения** включает медицинские препараты (заместительная терапия иммуноглобулинами, бисфосфонатами, ноотропами, сосудистыми, метаболическими препаратами и пр.) в пероральной и парентеральной форме, ЛФК, массаж, физиотерапию, талассотерапию, в том числе занятия в бассейне, и пр.

- проведение **вакцинопрофилактики**;
- **просветительская работа** включает беседы и лекции о здоровом образе жизни, необходимости мониторинга функций органов после ТГСК, ранней диагностике осложнений, правильном подходе к терапии и т. д.

Важным будет являться также оказание немедицинских услуг, таких как:

- проведение игро-, музыка-, цветотерапии, иппотерапии;
- занятия в театральной и танцевальной студиях;
- занятия с психологами и психотерапевтами;
- занятия с педагогами;
- религиозная поддержка;
- организованные прогулки на свежем воздухе;
- экскурсии с осмотром близлежащих достопримечательностей;
- образовательные и познавательные лекции.

Питание пациентов будет осуществляться организовано в столовой согласно предписаниям диетологов. Предполагается наличие нескольких диет-столов, в том числе так называемая «низкобактериальная диета» (для пациентов, проходящих многокомпонентную иммуносупрессивную терапию) [9].

Логистика осуществления помощи выглядит следующим образом — при поступлении пациента первостепенным является осмотр врачом ТГСК с модификацией спектра обследований для каждого конкретного пациента и последующий осмотр врачом-реабилитологом. Врачи отделения осуществляют осмотры и беседы с пациентами и их родителями ежедневно. Заведующий отделением проводит обход пациентов 1 раз в неделю. Кураторы от отделений ТГСК ФНКЦ ДГОИ реализуют первичный осмотр пациентов и консультируют больных в режиме 1 раз в 1–2 нед.

Обязательные обследования для пациентов на поздних сроках (более 1 года) после ТГСК регламентированы и проводятся как на базе реабилитационного центра, так и в ФНКЦ ДГОИ.

Потребность в консультации пациента другими специалистами или проведении других инструментальных исследований, костно-мозговой пункции и пр. определяет врач ТГСК индивидуально для каждого больного.

Врач-реабилитолог прописывает индивидуальную программу восстановительного лечения.

Для отдельных групп пациентов, например с неврологическим и/или когнитивным дефицитом, врач-невролог определяет курс восстановительной терапии. То же касается пациентов с кардиологическими проблемами (курс кардиотрофической терапии), остеопенией и асептическими некрозами (бисфосфонаты, ЛФК). Для пациентов с селективным иммунодефицитом В-клеточного звена предусмотрено проведение заместительной трансфузии внутривенными иммуно-

глобулинами [9]. Для больных неинфекционными поздними легочными осложнениями запланированы курсы ингаляционной терапии, ЛФК и дренажного массажа.

Для пациентов, не имеющих возможности осуществлять вакцинопрофилактику по месту жительства, предусмотрено введение вакцин по специальному графику согласно протоколу вакцинопрофилактики после ТГСК [9–11].

Целью данного отделения является достижение следующих результатов:

- улучшение самочувствия и функций пациентов (оценивается субъективно либо на основании контроля, например, выполнение электрокардиограммы, определение функции внешнего дыхания, нутритивных измерений, результатов тестирования);
- улучшение качества жизни;
- прогресс в социальной адаптации;
- изменение психологического настроения (возможен контроль по результатам опросников).

Ориентировочное время достижения положительного эффекта — 3 нед. Возможно пролонгирование срока пребывания до 2 мес.

Необходима постоянная преемственность оказания помощи между центром «Русское поле» и ФНКЦ ДГОИ. Контроль качества оказания медицинской помощи будет реализован органами медицинского, санитарно-эпидемиологического надзора, социальными организациями и сообществами родителей пациентов.

В ряде случаев, указанных ниже, станет необходимой госпитализация пациентов в ФНКЦ ДГОИ:

- диагностика рецидива основного заболевания;
- развитие инфекционного осложнения;
- резкое ухудшение самочувствия пациента;
- декомпенсация функционирования органов (например, дыхательной функции);
- потребность в проведении более специализированной диагностики (например, эзофагогастродуоденоскопии, биопсии слизистых и печени и т. д.) и терапии.

Для оказания экстренной помощи в Центре предусмотрено создание небольшого отделения реанимации и интенсивной терапии. Также возможна экстренная транспортировка больных в ФНКЦ ДГОИ после стабилизации клинического состояния.

Возможности реабилитационного центра чрезвычайно многообразны. При слаженной работе коллектива, сотрудников ФНКЦ ДГОИ и других служб пациенты после ТГСК могут обрести долгожданный уровень мониторинга и диагностики поздних осложнений, а также возможность получения восстановительного и консервативного лечения. С годами Центр станет крупнейшим в России по проведению психологической реабилитации пациентов с онкогематологическими заболеваниями — расширяющим сферу деятельности из медицинской в психологическую, социальную и креативную.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Passweg J.R., Baldomero H., Gratwohl A. The EBMT activity survey: 1990–2010. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(7):906–23.
2. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Copyright 2008[©] Children's Oncology Group. www.survivorship-guidelines.org. Version 3. October 2008.
3. HCT Quick Reference Guidelines. Transplant Consultation and Posttransplant Care. Long-term survival guidelines. National Marrow Donor Program.
4. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic stem cell transplantation; Center for International Blood and Marrow transplant Research (CIBMTR), American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT), Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand (BMTSANZ), East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBM). Co-published in *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(3):337–41 and *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2012;5(1):1–30.
5. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(12):945–56.
6. Baird K., Cooke K., Schultz K.R. Chronic graft-versus-host disease (GVHD) in children. *Paediatr Clin North Am* 2010;57(1):297–322.
7. Cohen A., Békássy A.N., Gaiero A. et al.; EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties. Endocrinological late complications after hematopoietic SCT in children. *Bone Marrow Transplantation* 2008;41 Suppl 2: S43–8.
8. Faraci M., Békássy A.N., De Fazio V. et al.; EBMT Paediatric and Late Effects Working Parties. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* 2008;41 Suppl 2: S49–57.
9. Styczynski J., Gil L.; EBMT Paediatric Diseases Working Party. Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. *Bone Marrow Transplantation* 2008;42 Suppl 2: S77–81.
10. Patel S.R., Ortín M., Cohen B.J. et al. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, *Haemophilus influenzae* type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007;44(5):625–34.
11. Ljungman P., Cordonnier C., Einsele H. et al. Vaccination of hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44(8):521–6.