

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

Сопроводительная (поддерживающая) терапия при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: традиционные методы и новые подходы

Supportive (Maintenance) Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Main Principles and New Perspectives

В.П. Поп, О.А. Рукавицын

VP Pop, OA Rukavitsyn

ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Госпитальная пл., д. 3, Москва, Российская Федерация, 105229

NN Burdenko Main Military Clinical Hospital, 3 Gospitalnaya sq., Moscow, Russian Federation, 105229

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Актуальность и цели. Сопроводительная (поддерживающая) терапия (СТ) при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) переживает значительное развитие и изменения. Цель — обобщение основных данных о методах и перспективах СТ при ТГСК, анализ новых возможностей, а также развивающихся альтернативных подходов, усиливающих противоопухолевый потенциал метода.

Background & Aims. Supportive (maintenance) therapy (ST) for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is undergoing significant changes and development. The aim of this study was to summarize the basic data on methods and perspective of ST for HSCT and to analyze new possibilities and alternative approaches to enhance the antitumor potential of the treatment.

Материалы и методы. В исследование включено 113 пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Ретроспективному анализу подвергнуты данные 19 пациентов (мужчин — 16, женщин — 3; медиана возраста — 30 лет), которым выполнена родственная аллоТГСК. Реципиентами ТГСК были больные острыми лейкозами, тяжелой апластической анемией, хроническим миелолейкозом. У 82 пациентов с множественной миеломой (ММ) выполнено 94 аутоТГСК (мужчин — 57, женщин — 25; медиана возраста — 54 года). Плановая тандемная аутоТГСК осуществлена у 6 пациентов, вторая аутоТГСК на фоне прогрессирования ММ — у других 6.

Materials & Methods. The study included 113 patients with oncohematological diseases. We present the results of retrospective analysis of 19 patients (16 men and 3 women; median age 30 years) who received allo-HSCT from family members. The recipients of HSCT had acute leukemias, severe aplastic anemia or chronic myeloid leukemia. The total of 82 patients with multiple myeloma (MM) received 94 auto-HSCT (57 men and 25 women; median age 54 years). Six patients received tandem auto-HSCT and 6 patients received 2nd auto-HSCT due to the MM progression.

Результаты. Потребность в СТ постоянно возрастает в силу как увеличения количества проводимых ТГСК, так и возрастания числа длительно остающихся под наблюдением после нее. Рассматриваются возможности предупреждения токсичности криоконсерванта диметилсульфоксида, а также еще недостаточно изученные аспекты вакцинации реципиентов ТГСК и особенности воздействия на микробиоту. В настоящее время ТГСК может быть выполнена намного более часто, чем ранее, в условиях, близких к амбулаторным, что приводит к улучшению исходов лечения без необходимости значительных затрат на СТ в стационаре.

Results. The need for ST is constantly growing as a result of significant increase in the number of performed HSCT and an increase in patients survival after it. The authors discuss preventing toxicity of dimethylsulfoxide (cryopreserving agent); understudied aspects of vaccination of HSCT recipients, and effects on microbiota. At the present time, HSCT can be performed on out-patient basis, which results in improved treatment outcomes and significantly decreases the cost of hospital stay.

Заключение. Анализ литературы свидетельствует как о повышенной востребованности различных методов СТ при ТГСК, так и о возрастающей ее эффективности. Несмотря на отсутствие единых стандартов, внедрение новых вариантов СТ позволит значительно улучшить исходы ТГСК.

Conclusion. The literature review shows both the increased demand for the various methods of ST at HSCT and its increasing efficiency. Despite the lack of uniform standards, introduction of new approaches of ST should significantly improve HSCT outcomes.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, сопроводительная терапия, мукозит, антибактериальная, противогрибковая и противовирусная профилактика, микробиота, посттрансплантационные осложнения.

Keywords: hematopoietic stem cell transplantation, supportive therapy, mucositis, antibacterial, antifungal and antiviral preventive measures, microbiota, posttransplant complications.

Получено: 26 марта 2017 г.

Принято в печать: 22 мая 2017 г.

Received: March 26, 2017

Accepted: May 22, 2017

Для переписки: Василий Петрович Поп, канд. мед. наук, Госпитальная пл., д. 3, Москва, Российская Федерация, 105229; тел.: +7(903)178-94-12; факс: 8(499)263-07-39; e-mail: vasilyipop@mail.ru

For correspondence: Vasilii Petrovich Pop, PhD, 3 Gospitalnaya sq., Moscow, Russian Federation, 105229; Tel.: +7(903)178-94-12; Fax: 8(499)263-07-39; e-mail: vasilyipop@mail.ru

Для цитирования: Поп В.П., Рукавицын О.А. Сопроводительная (поддерживающая) терапия при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: традиционные методы и новые подходы. Клиническая онкогематология. 2017;10(4):501–13.

For citation: Pop VP, Rukavitsyn OA. Supportive (Maintenance) Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Main Principles and New Perspectives. Clinical oncohematology. 2017;10(4):501–13 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-501-513

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-501-513

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — эффективная методика лечения в онкогематологии, при некоторых солидных опухолях и аутоиммунных заболеваниях. ТГСК является процедурой, направленной на восстановление функции костного мозга пациента после высокодозной химиотерапии.

Способность перенести трансплантацию стала решающим фактором для улучшения результата лечения у конкретного больного. Основным противопоказанием считается общая ослабленность пациента (выраженные сопутствующие заболевания), тогда как возраст, соматический статус и нарушение функции почек не исключают безопасную трансплантацию.

Число ТГСК постоянно возрастает, увеличивается средний возраст реципиентов, а в последнее время отмечен и рост числа остающихся под наблюдением пациентов после успешно проведенной трансплантации. К настоящему времени большее распространение в связи с недостатком неродственных доноров приобрела гаплоидентичная ТГСК (гаплоТГСК). При этом одним из серьезных ограничений гаплоТГСК остается высокая частота потенциально летальных инфекционных осложнений, что связано с длительным восстановлением иммунной системы.

По данным P.L. McCarthy и соавт. [1], в США и Канаде высокодозная терапия с аутологичной трансплантацией (аутоТГСК) при множественной миеломе (ММ) используется все чаще. С 1994 по 2005 г. число больных с первым полным (ПО) или частичным ответом, которым выполнена аутоТГСК, увеличилось с 276 в год до 3192, а общая выживаемость (ОВ) в течение первого года наблюдения — с 83 до 92 % ($p < 0,001$) [1]. В Европе при анализе данных 53 675 больных (возраст 20–80 лет) после первой аутоТГСК за 20 лет (1991–2010 гг.) частота выполнения аутоТГСК увеличилась, а исходы у пожилых с ММ — улучшились [2]. Наибольший прирост трансплантаций был в группе от 65 лет — от 3 % ($n = 77$) в 1991–1995 гг. до 18,8 % ($n = 4600$) в 2006–2010 гг. Из них 740 пациентов были в возрасте старше 70 лет. У больных 70 лет и старше

2- и 5-летняя ОВ составила 80,2 и 49,7 %, а у пациентов моложе 40 лет — 85,9 и 61,5 % соответственно.

Согласно данным Европейского общества по трансплантации костного мозга (ЕВМТ), в 2014 г. выполнено 40 829 ТГСК у 36 469 пациентов: аллогенных ТГСК (аллоТГСК) — у 16 946 (42 %) и аутоТГСК — у 23 883 (58 %) в 656 центрах из 47 стран [3]. Количество трансплантаций (как ауто-, так и аллоТГСК) продолжает ежегодно увеличиваться, несмотря на некоторое уменьшение аутоТГСК в начале 2000-х годов. Это связано с внедрением в клиническую практику иматиниба для лечения хронического миелолейкоза, а также с выявлением в середине 2000-х годов негативного влияния аутоТГСК на результаты лечения рака молочной железы [4, 5]. С 2006 по 2014 г. в мире (1516 центров из 75 стран) выполнен почти 1 млн трансплантаций: 553 350 (58 %) аутоТГСК и 400 301 (42 %) аллоТГСК [6].

N.S. Majhail и соавт. проанализировали исходы лечения у 170 628 реципиентов ауто- и аллоТГСК за период 1968–2009 гг. (США). В результате установлено увеличение количества остающихся под наблюдением пациентов после ТГСК [7]. Так, в 2009 г. было 108 900 (100 500–115 200) остающихся под наблюдением пациентов, из них 67 000 — после аутоТГСК, а 41 900 — после аллоТГСК. К 2020 г. число остающихся под наблюдением пациентов может увеличиться в 2,5 раза (242 000), а к 2030 г. — в 5 раз (502 000). Одновременно возрастет число остающихся под наблюдением пациентов после ауто- и аллоТГСК во всех возрастных группах.

Известно, что химиотерапия в составе режима кондиционирования перед ТГСК оказывает повреждающее воздействие на многие органы и системы. Наиболее часто повреждаются костный мозг и система крови с развитием панцитопении (анемия, нейтропения, тромбоцитопения), желудочно-кишечный тракт (мукозит, энтеропатия), гонады (бесплодие), волосяные фолликулы (алопеция). Кроме того, в качестве осложнений возможны различные инфекции (бактериальные, грибковые, вирусные). АллоТГСК предполагает выраженное подавление иммунной реактивности организма реципиента с помощью различных иммунодепрессантов,

в связи с чем возникает много побочных эффектов, нередко влияющих в результате на эффективность собственно трансплантации. Кроме того, у реципиентов ТГСК отмечается увеличение смертности в 4–9 раз по сравнению с обычной популяцией и уменьшение ожидаемой продолжительности жизни на 30 % [8]. Сопроводительная (поддерживающая) терапия при ТГСК представляет собой комплекс мероприятий, направленных на профилактику и терапию осложнений после кондиционирования (в первую очередь, связанных с миелоабляцией и иммуносупрессией) и создание благоприятных условий для приживления гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Термин «сопроводительная терапия» (СТ) является довольно широким понятием. Возможно несколько трактовок близких по значению терминов «сопроводительная терапия» и «поддерживающая терапия». Они часто используются в качестве синонимов, однако следует иметь в виду некоторые различия. Обычно СТ (supportive care) представляет собой преимущественно кратковременное активное и нередко интенсивное терапевтическое воздействие, направленное на профилактику и лечение осложнений вследствие основной терапии (кондиционирование при ТГСК), а также пассивную помощь, включая создание защитных условий, реабилитацию и/или изменение образа жизни. СТ является в основном стандартом помощи, принятым в лечебном учреждении или (менее часто) разработанным в клинических исследованиях. Иными словами, СТ может быть представлена в определенном смысле как предотвращающая, восстановительная или спасающая терапия. В статье мы используем термин «СТ» как раз в этих основных значениях.

Поддерживающая терапия (ПТ) (maintenance therapy) обычно назначается после завершения интенсивного этапа терапии (после ТГСК) и достижения максимального противоопухолевого эффекта, преимущественно для поддержания и сохранения его с целью предотвратить прогрессирование/развитие рецидива в течение длительного времени. ПТ, как правило, представляет собой неинтенсивную химио- или иммунотерапию (иммунохимиотерапию), подтвердившую свою эффективность в клинических исследованиях. При ПТ может также назначаться и СТ (например, антикоагулянты, противорвотные средства, кортикостероиды, противовирусные препараты и антибиотики).

В то же время СТ может рассматриваться в качестве как наилучшей доступной терапии, так и набора лечебных мероприятий, не являющихся стандартом помощи, или синонимом паллиативной терапии, не применяемой в контексте высокодозной химиотерапии с ТГСК, имеющей целью излечение. Тогда СТ направлена преимущественно на улучшение качества жизни пациентов (симптоматическая терапия, анальгетики, жаропонижающие препараты, трансфузии эритроцитов, противорвотные средства, искусственное питание, социально-психологическая помощь и т. д.). Наилучшая СТ также может назначаться совместно с ПТ.

Для успешной СТ необходим постоянный мониторинг. Мониторинг пациентов после ТГСК предполагает контроль множества параметров. Количество последних, как правило, увеличивается и зависит от принятых стандартов учреждения. Помимо тради-

ционных показателей температуры тела, частоты пульса и дыхания, артериального давления, а также диуреза и баланса жидкостей важное значение имеет контроль показателей газового и электролитного состава крови, кислотно-основного состояния. Дополняет информацию об основных изменениях после ТГСК в динамике общий анализ крови (подсчет абсолютного числа нейтрофилов, уровень гемоглобина, тромбоцитов) и биохимическое исследование крови (глюкоза, билирубин, аминотрансферазы, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, мочевины, креатинин и др.), а также показатели коагулограммы. Кроме того, при развитии лихорадки необходимо проводить микробиологические исследования крови (3 посева крови с промежутками по 20 мин и посев из катетера на аэробную и анаэробную флору; посев из периферической вены), определять уровень пресепсина (прокальцитонина) крови, исследование на наличие цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции, а при дополнительных показаниях — посевы мочи, мокроты и мазков с поверхностей ран.

КЛАССИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ (ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ) ТЕРАПИИ

В наиболее общем виде упрощенная схема сопроводительной терапии может представлять собой профилактическое назначение внутрь ципрофлоксацина, флуконазола и ацикловира в соответствии с наиболее ожидаемыми традиционными бактериальными, грибковыми и вирусными осложнениями, а также адекватной гидратации и гемокомпонентной поддержки при необходимости. В более широком смысле СТ включает нахождение пациента в изолированной палате, оборудованной воздушными HEPA-фильтрами (HEPA — High Efficiency Particulate Air, или High Efficiency Particulate Absorbing — высокоэффективное удержание частиц), которые удаляют 99,97 % взвешенных частиц диаметром 0,3 мкм (но не удаляют вирусы гриппа, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус и др.), строгое соблюдение режима асептики и антисептики, микробиологическую безопасность продуктов питания, медикаментозную профилактику инфекций и других специфических осложнений при ТГСК, а также амбулаторное терапевтическое сопровождение длительно живущих реципиентов ТГСК в посттрансплантационный период. Учитывая возможность весьма опасных инфекционных осложнений после ТГСК, практически всем пациентам рекомендуют проводить профилактику бактериальных (ципрофлоксацин), грибковых инфекций (флуконазол, микафунгин) и реактивации герпесвирусных инфекций (ацикловир). Определенный вклад в профилактику инфекционных осложнений могут вносить иммуноглобулины для внутривенного введения и трансфузии гранулоцитов.

СТ назначается также и в целях специфической профилактики, в первую очередь, реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), развитие которой может значительно ухудшить исход лечения. Разработаны различные режимы профилактики РТПХ. С

этой целью используются ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, такролимус), метотрексат, антицитотарный глобулин, циклофосфамид, микофенолата мофетил, удаление Т-клеток, максимальные дозы стволовых клеток CD34, комбинация периферических ГСК и костного мозга, интенсивная химиотерапия и гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (Г-КСФ) — G-AS-протокол, анти-CD25-антитело базиликсимаб, донорские Т-регуляторные клетки CD4+CD25+FoxP3+, руксолитиниб, бортезомиб, азацитидин, мезенхимные стволовые клетки. В последнее время наиболее простым и многообещающим считается назначение циклофосфамида в высоких дозах (50 мг/кг) в +3-й и +4-й дни после гаплогенотрансплантации с обычными необработанными ГСК [9].

Другие аспекты СТ включают профилактику веноокклюзионной болезни (урсодезоксихолевая кислота, гепарин), геморрагического цистита (месна) после циклофосфамида/ифосфамида, противосудорожные мероприятия (фенитоин перед назначением кондиционирования бусульфаном), стимуляцию гранулоцитопоэза (Г-КСФ) после инфузии ГСК, лечение анемии (трансфузии эритроцитов, эритропоэтины), тромбоцитопении (трансфузии тромбоцитов, агонисты тромбопоэтина). Кроме того, СТ предполагает антитромботическую терапию, уход за центральным венозным катетером, профилактику мукозита, инфузионную терапию по показаниям, парентеральное питание, противорвотные средства (ондансетрон, гранисетрон, апрепитант), аллопуринол, антациды, H₂-блокаторы и некоторые другие препараты.

Важной задачей является профилактика бесплодия у молодых (репродуктивного возраста) реципиентов. С этой целью выполняется криоконсервация спермы, неоплодотворенных ооцитов или эмбриона после экстракорпорального оплодотворения, криоконсервация овариальной ткани у девочек, овариальная супрессия на основе применения агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (гозерелин).

ПРОФИЛАКТИКА МУКОЗИТА

Воспалительные и язвенные изменения эпителия ротовой полости (мукозит) могут быть тяжелым осложнением после высокодозной химиотерапии в качестве кондиционирования при ТГСК. Так, в частности, после высокодозного мелфалана мукозит полости рта развивается почти у 80 % больных [10]. Развитие мукозита ассоциируется с ухудшением питания, необходимостью полного парентерального питания, использования анальгетиков, с высоким риском инфекций и увеличением срока пребывания в стационаре. Мукозит ухудшает качество жизни и увеличивает затраты на лечение. Для профилактики мукозита полости рта применяются различные методы, включая рутинный санитарно-гигиенический уход, использование протекторов слизистой поверхности, противовоспалительных препаратов, факторов роста, некоторых антимикробных препаратов, лазеротерапию, криотерапию, а также специфические природные и прочие агенты [10]. В то же время оптимальная профилактика мукозита неизвестна. Одной из наиболее эффективных и дешевых методик профилактики является криотерапия полости рта, т. е. применение

холодных растворов (кубиков льда) в период химиотерапии для уменьшения притока крови к слизистой, что приводит к снижению воздействия противоопухолевых агентов на нее. L. Wang и соавт. провели метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 458$) о влиянии криотерапии на частоту мукозита полости рта у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, которым выполнена ТГСК. Показано, что криотерапия значительно уменьшает частоту и выраженность мукозита, а также длительность полного парентерального питания и продолжительность пребывания в стационаре [11]. Назначение совместно с криотерапией полости рта раствора капосола (гипернатрированный кальций-фосфатный буферный раствор) не дает дополнительного защитного эффекта при сравнении только с криотерапией [12]. Для профилактики мелфалан-индуцированного мукозита может быть использован палифермин — рекомбинантный человеческий фактор роста кератиноцитов. Установлено, что после аутоТГСК назначение палифермина способствует значительному уменьшению частоты и длительности мукозита полости рта III–IV степени, боли в горле и полости рта, необходимости применения опиоидной анальгезии и полного парентерального питания [13].

В исследовании III фазы ($n = 212$), в котором для кондиционирования перед аутоТГСК использовали тотальное облучение тела (12 Гр) и высокодозную химиотерапию этопозидом и циклофосфамидом, P.J. Stiff и соавт. продемонстрировали защитную роль палифермина (63 %) со снижением частоты развития мукозита III–IV степени по сравнению с плацебо (98 %) [14]. M.H. Abidi и соавт. показали, что под защитой палифермина возможно безопасное проведение кондиционирования мелфаланом в значительно более высокой дозе — 280 мг/м². Такой подход может потенциально улучшить эффективность и исходы у больных ММ с помощью одной аутоТГСК, а необходимости во второй (тандемной) трансплантации либо не будет совсем, либо она значительно снизится [15]. P. Tsigotis и соавт. продемонстрировали защитную роль палифермина не только в отношении мукозита полости рта, но и в уменьшении интестинального мукозита после аутоТГСК [16]. В то же время фармакоэкономический анализ профилактики осложнений после аутоТГСК при ММ и лимфомах ($n = 524$) с палифермином, проведенный A.K. Nooka и соавт., показал, что стоимость такой терапии существенно возрастает и она не влияет на восстановление нейтрофилов, длительность пребывания в стационаре и показатели ОВ [17].

Для уменьшения мукозита полости рта возможно также применение цитопротектора не вовлеченных в опухолевый рост клеток — амифостина. W.I. Bensinger и соавт. в рандомизированном исследовании ($n = 131$) проанализировали, может ли повышенная доза мелфалана (280 мг/м²) в режиме кондиционирования улучшить уровень ответов при ММ по сравнению с дозой 200 мг/м² [18]. С профилактической целью назначался амифостин. Установлено, что мелфалан в повышенной дозе (280 мг/м²) способствовал увеличению уровня большого ответа (ПО + почти ПО) — 39,4 vs 21,5 % (мелфалан 200 мг/м²). При этом мукозит II–III степени чаще встречался в группе с мелфаланом в дозе 280 мг/м² — 33 vs 12 % соответственно.

Еще одной опцией уменьшить проявления мелфаланового мукозита и другой токсичности препарата является попытка изменить его состав. Разработан препарат мелфалана гидрохлорид, не содержащий в качестве растворителя пропиленгликоль [19]. В клиническом исследовании IIb фазы [19] у больных ММ ($n = 61$) после аутоТГСК оральный мукозит III степени по классификации ВОЗ был только у 13 % пациентов после введения мелфалана гидрохлорида. Мукозит IV степени в этом исследовании не наблюдался по сравнению с данными проспективного исследования, в котором мукозит III–IV степени после традиционного мелфалана выявлялся в 46 % случаев [20].

Бендамустин продемонстрировал высокую эффективность в индукционной терапии ММ. М. Martino и соавт. провели проспективное исследование II фазы касательно эффективности кондиционирования с бендамустином и мелфаланом перед второй аутоТГСК у первичных пациентов с ММ ($n = 32$) [21]. Для кондиционирования перед первой аутоТГСК назначался только мелфалан в дозе 200 мг/м², а через 3–6 мес. у ответивших больных проводилась вторая аутоТГСК после кондиционирования бендамустином (200 мг/м²) и мелфаланом (140 мг/м²). Общий ответ составил 81,2 % после первой аутоТГСК и 90,6 % — после второй, с частотой ПО 46,8 и 62,5 % соответственно ($p = 0,016$). Переносимость бендамустина и мелфалана была удовлетворительной. Частота мукозита и рвоты была значительно меньше при комбинированном кондиционировании по сравнению с монотерапией мелфаланом (81,2 vs 96,9 %, $p = 0,025$ и 78,1 vs 100 %, $p = 0,008$). Не отмечено увеличения токсичности при добавлении бендамустина (125 мг/м² в день -2 и 100 мг/м² в день -1) к мелфалану (по 100 мг/м² в дни -2 и -1) в качестве режима кондиционирования перед первой аутоТГСК и в более раннем исследовании I фазы [22]. Таким образом, снижение дозы мелфалана связано с уменьшением частоты и выраженности мукозита. Это положение было подтверждено в исследовании L.J. Costa и соавт. при аутоТГСК у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой ($n = 80$). Показано, что при увеличении дозы мелфалана более 3,6 мг/кг в режиме кондиционирования ВЕАМ частота мукозита III–IV степени была статистически значимо выше (44,4 vs 9,8 %; $p = 0,001$) [23]. Кроме того, отмечалось увеличение срока пребывания в стационаре в этой группе больных (медиана 13 vs 7 дней; $p = 0,04$). При этом частота рецидивов или показатели выживаемости не зависели от дозы мелфалана.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПРИ АУТОТГСК

Существуют различные рекомендации по профилактике инфекций при ТГСК, которые включают различные мероприятия. Так, руководство германской рабочей группы по инфекционным заболеваниям по профилактике инфекций при аллоТГСК предлагает целый комплекс как общих, так и специфических подходов [24]. Среди общих мер предосторожности упоминаются изолированные палаты с НЕРА-фильтрами (> 12 обменов воздуха за 1 ч), диетические ограничения (термическая обработка),

дезинфекция рук, водные фильтры, предотвращение передачи инфекции медицинским персоналом (герпес, ОРВИ, гастроэнтерит и др.). Предтрансплантационный скрининг инфекций предполагает исключение цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейн—Барр (ЭБВ), вируса опоясывающего герпеса, вирусов гепатитов В, С и Е, ВИЧ, а также возбудителей сифилиса, токсоплазма, туберкулеза. Данное руководство предлагает клинические рекомендации для профилактики инфекций: назначение иммуноглобулинов для внутривенного введения и трансфузии гранулоцитов, а также проведение иммунизации (вакцинации).

Несмотря на то что в некоторых руководствах не рекомендуется антибактериальная профилактика при нейтропении без лихорадки, обычно все же назначаются фторхинолоны в режиме монотерапии (анализ 109 клинических исследований, $n = 13\,579$ [25]). Помимо ципрофлоксацина в монотерапии с профилактической целью применяется также и левофлоксацин. В рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (версия 2.2017) также предполагается назначение фторхинолонов для бактериальной профилактики как при ауто-, так и аллоТГСК. Однако при тяжелой и ожидаемой продолжительной нейтропении, мукозите или применении цитарабина возможна комбинация фторхинолонов с препаратами, направленными на грамположительные возбудители: амоксицилин/клавулановая кислота, рокситромицин, ванкомицин или пенициллин [26]. В 9 рандомизированных исследованиях ($n = 1202$) продемонстрировано выраженное уменьшение бактериальных эпизодов, стрептококковых инфекций и количества пациентов с лихорадкой [26].

Нефторхинолоновая системная профилактика антибиотиками также нередко используется у реципиентов ТГСК. S. Kimura и соавт. провели метаанализ по данным 17 рандомизированных исследований ($n = 1453$) ауто- и аллоТГСК, в которых преимущественно назначалась нефторхинолоновая профилактика, что приводило к снижению частоты фебрильных эпизодов, клинически или микробиологически документированной инфекции и бактериемии, хотя и профилактика антибиотиками в целом не оказала влияния на смертность [27].

Назначение антибиотиков с профилактической целью нередко приводит к нежелательным воздействиям на микробиоту кишечника, что, в свою очередь, может быть причиной осложнений после ТГСК. Потеря микробного разнообразия на фоне тотальной деконтаминации кишечника после ТГСК приводит к повышению числа *Enterococcus*, уменьшению комменсалов, что способствует воспалительным заболеваниям кишечника, риску сепсиса от антибиотикорезистентных микроорганизмов и повышению смертности [28].

ПРОТИВОГРИБКОВАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Грибковые инфекции по-прежнему играют важную роль в заболеваемости и смертности у пациентов с опухолями системы крови, в т. ч. и тех, кому проводится ТГСК. Хотя аспергиллез и другие нитчатые грибковые заболевания остаются серьезной проблемой, кандидозные инфекции по-прежнему являются основной причиной смертности. В связи с этим для реципиентов

аллоТГСК рекомендуется только антикандиозная профилактика. Для противогрибковой профилактики как при алло-, так и аутоТГСК в большинстве случаев назначается флуконазол внутрь/внутривенно 200–400 мг/сут от начала кондиционирования до приживления трансплантата. Согласно рекомендациям NCCN (версия 2.2017), возможна альтернативная противогрибковая профилактика микафунгином. Микафунгин рекомендуется также для профилактики кандидоза у пациентов, у которых предполагается нейтропения IV степени в течение 10 дней и более, в дозе 50 мг/сут. В то же время для лечения грибковых инфекций в рекомендациях ESCMID (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases) 2012 г. предлагаются все эхинокандины (анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин), хотя и не исключается возможность развития устойчивости к ним [29].

Грибковые инфекции у реципиентов ТГСК не всегда поддаются терапии даже современными противогрибковыми средствами. Для решения этой проблемы успешно испытываются цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ) с антигенами против *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium* и других грибковых инфекций [30]. Изучаются также мультиспецифические противогрибковые Т-клетки, которые могут применяться с профилактической целью.

Еще более новым подходом является применение Т-клеток с искусственно сконструированным химерным антигенным рецептором (chimeric antigen receptor, ХАР) с противогрибковым эффектом [31–34]. Некоторые исследователи создают мультиспецифические ХАР: к рецептору CD19 и к антигену Dectin-1 для контроля аспергиллеза [34].

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Для противовирусной профилактики рекомендуется назначение ацикловира, фамцикловира или валацикловира (NCCN, версия 2.2017). Основным подходом для профилактики ЦМВ-инфекции является предтрансплантационный скрининг.

Пациенты со сниженным иммунитетом имеют высокий риск угрожающих жизни заболеваний, связанных с ЭБВ-инфекцией. В исследовании Н.Е. Neslop и соавт. показано, что при инфузии ЭБВ-специфичных ЦТЛ после аллоТГСК 114 больным для профилактики ($n = 101$) или лечения ($n = 13$) ЭБВ-ассоциированных посттрансплантационных лимфопролиферативных заболеваний (ПЛПЗ) ни у кого из группы профилактики не развилось ПЛПЗ. У 11 из 13 пациентов, получавших ЦТЛ с лечебной целью, при биопсии подтвержден ПО [35].

Помимо ЭБВ-инфекции в посттрансплантационный период угрозу представляют и другие вирусы: ЦМВ, аденовирус (АВ), ВК-вирус и герпесвирус 6-го типа (HHV-6). Показана возможность создания и инфузии эффективных мультиспецифических ЦТЛ против нескольких вирусов одновременно, что более целесообразно с клинической точки зрения. Так, А.М. Leen и соавт. создали 3- и 5-вирусоспецифические Т-клетки (ЦМВ + АВ + ЭБВ и ЦМВ + АВ + ЭБВ + ВК + HHV-6), что позволяло безопасно восстановить вирусоспецифический иммунитет пациентов [36, 37]. При этом уменьшение

вирусной нагрузки приводило к стойкому клиническому улучшению. С противовирусной целью создаются также ХАР Т-клетки, например против ЭБВ, ЦМВ, вирусов гепатитов В и С [38, 39].

ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ ВАКЦИНАЦИИ ПОСЛЕ ТГСК

Необходимость вакцинации после ТГСК уже давно не вызывает сомнений. Разработаны детализированные рекомендации по графику вакцинации после как ауто-, так и аллоТГСК (например, NCCN, версия 2.2017). Следует отметить, что количество В-клеток после ТГСК возвращается к норме через 3–12 мес. (для сравнения: после терапии ритуксимабом количество В-клеток нормализуется через 6 мес. от последнего введения препарата). Восстановление Т-клеток зависит от возраста. У реципиентов до 18 лет без хронической РТПХ количество клеток CD4 > 200/мкл выявляется через 6–9 мес. после ТГСК. В то же время у взрослых (> 18 лет), особенно с хронической РТПХ, этот процесс может занять более 2 лет [40]. После аутоТГСК Т- и В-лимфоциты способны обеспечить иммунный ответ, если они были введены реципиенту в достаточных количествах. Для реципиентов аутоТГСК, перенесших множество циклов химиотерапии перед трансплантацией, также характерно выраженное снижение иммунитета с уменьшением возможности его восстановления после реинфузии ГСК. В связи с этим адаптивный иммунитет (Т- и В-клеточный) после трансплантации должен быть, как минимум частично, замещен.

Известно, что титр антител против возбудителей заболеваний, предотвращаемых вакцинопрофилактикой (например, столбняка, полиомиелита, кори, паротита, краснухи), снижается в течение 1–10 лет после ауто- или аллоТГСК, если реципиент не ревакцинируется. Кроме того, для реципиентов ТГСК повышенный риск представляют определенные инфекции, предотвращаемые с помощью вакцинации: пневмококковые инфекции, инфекция *Haemophilus influenzae* типа В, корь, ветряная оспа, грипп. Имеются данные, подтверждающие уменьшение частоты инфекций у вакцинированных реципиентов аллоТГСК по сравнению с невакцинированными.

Одним из новых подходов является вакцинация доноров, которая может улучшить посттрансплантационный иммунитет у реципиентов (получение «иммунного» трансплантата), однако рекомендации в этом направлении еще не разработаны.

ПРОФИЛАКТИКА ТОКСИЧНОСТИ КРИОКОНСЕРВАНТА ГСК

Среди некоторых прикладных вопросов СТ актуальным является профилактика острой кардиотоксичности, связанной с реинфузией криоконсервированных ГСК, содержащих диметилсульфоксид (ДМСО). Помимо кардиотоксического эффекта ДМСО может вызывать различные нежелательные явления: тошноту, рвоту, а также неврологические, дыхательные, почечные, печеночные и гемолитические нарушения.

Для уменьшения ДМСО-токсичности изучаются возможности упрощения криоконсервации со снижением концентрации раствора ДМСО (5 вместо 10 %), а также изменения температурного режима при хранении ГСК (-80°C вместо более низких температур).

Так, A. Galmes и соавт. сообщили об успешном 12-летнем опыте упрощенной техники криоконсервации ГСК при температуре -80°C без контролируемой скорости замораживания в 5% ($n = 251$) или 10% ($n = 47$) ДМСО [41]. Инфузионная токсичность составила 19,1 % при реинфузии ГСК в 10% ДМСО и 6,8 % — в группе с 5% ДМСО ($p = 0,006$). Различия в гематологической реконституции были незначительными в обеих группах. В исследовании G. Detru и соавт. применение упрощенного метода неконтролируемого замораживания и хранения периферических ГСК при температуре -80°C ($n = 666$) с использованием 5% ДМСО совместно с гидроксипропилкрахмалом в качестве внеклеточного криопротектора также способствовало успешному восстановлению гемопоэза после длительного (> 12 мес., $n = 60$) хранения [42].

В ряде случаев для отдельных пациентов в некоторых центрах применяют различные способы и оборудование для отмывания ГСК от ДМСО перед реинфузией. Однако оптимальных методов для удаления криоконсервантов пока не разработано [43, 44]. Итальянские исследователи M. Martino и соавт. предложили фракционированный метод реинфузии криоконсервированных ГСК для предупреждения ДМСО-кардиотоксичности: 2–7 фракций (из расчета 1 мл/кг в каждой фракции) каждые 12 ч [45]. У 22 пациентов не отмечено существенных побочных сердечно-сосудистых эффектов, кроме 7 наблюдений синусовой брадикардии. Таким образом, снижение скорости реинфузии ГСК может тоже способствовать уменьшению кардиотоксичности криоконсерванта.

Проводится дальнейшая разработка новых криопротекторов для ГСК, однако в настоящее время устойчивые положительные результаты еще неизвестны. В связи с этим изучается также возможность использования ГСК при аутоТГСК без предварительной криоконсервации на том основании, что жизнеспособность клеток CD34 не страдает как минимум в течение 5 дней после их заготовки и хранения их при температуре 4°C [46]. Высокодозный мелфалан, назначаемый для кондиционирования, перестает определяться в плазме и моче через 1–6 ч после инфузии, поэтому некриоконсервированные ГСК реинфузировались в некоторых исследованиях уже через 8 ч. Упрощение процедуры ТГСК с применением некриоконсервированных ГСК и изменение режима кондиционирования, по данным мексиканских исследователей, позволяют значительно уменьшить стоимость аутоТГСК при ММ, AL-амилоидозе и лимфомах в развивающихся странах [47–51]. В обзоре исследований аутоТГСК с некриоконсервированными ГСК L. Wannesson и соавт. показали, что время восстановления нейтрофилов и тромбоцитов не уменьшается по сравнению с реинфузией немедленно замороженных ГСК, а гематологическая реконституция была универсальной у 560 пациентов [52]. Университет Висконсина (США) разработал раствор для хранения периферических ГСК без криопротекторов при температуре ниже нуля (-2°C) в суперхолодном состоянии без заморажи-

вания с высокими показателями жизнеспособности ядродержащих клеток, превышающими таковые при хранении их при температуре 4°C [53].

АутоТГСК с некриоконсервированными ГСК используется при ММ, амилоидозе, лимфоме Ходжкина (ЛХ), неходжкинских лимфомах (НХЛ), острых лейкозах, герминогенных опухолях [52]. С разработкой новых упрощенных и надежных методов хранения ГСК перспективы их применения могут значительно расширяться, особенно в центрах, где криоконсервация недоступна.

ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ

Микробиота — практически отдельный «невидимый орган» (экосистема вирусов, бактерий, грибов и микроэукариотов), который питает, очищает и защищает наш организм, а также обеспечивает модулирующий противоопухолевый ответ. Общее количество микробов микробиота человека оценивается от 10 до 100 триллионов; соотношение микробных клеток к человеческим — 10:1 [54].

Академик А.М. Уголев в работах, посвященных микробиоте и трофологии, отмечал, что «нормальная эндоэкология может быть нарушена в результате различных воздействий, что вызывает увеличение потока бактериальных метаболитов и провоцирует ряд тяжелых заболеваний» [55]. Микробиота играет важную роль в формировании интестинальной иммунной системы, поддерживает кишечный бактериальный гомеостаз и предотвращает дисбиоз [56]. Кроме того, установлено, что интестинальная микробиота модулирует противоопухолевый эффект цитостатических средств.

S. Viaud и соавт. показали в эксперименте, что циклофосфамид изменяет состав микрофлоры в тонкой кишке и вызывает перемещение отдельных видов грамположительных бактерий (*Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus murinus* и *Enterococcus hirae*) во вторичные лимфоидные органы (мезентериальные лимфатические узлы, селезенку, слепую кишку) [57]. Это стимулирует выработку специального подвида патогенных Т-хелперов (pTh17) и клеток памяти Th1, что способствует противоопухолевому эффекту циклофосфамида. При этом назначение антибиотиков против грамположительных бактерий приводило к снижению pTh17-ответа и резистентности к циклофосфамиду, а адаптивный трансфер pTh17 частично восстанавливал противоопухолевый эффект препарата. Некоторые грамотрицательные бактерии (например, *Barnesiella intestinihominis*) также участвуют в улучшении противоопухолевого ответа циклофосфамида, в то время как назначение колистиметата натрия способствовало компрометации противоопухолевого действия цитостатического агента [58]. Восстановление количества *B. intestinihominis* приводило к восстановлению Т-клеточного противоопухолевого ответа.

В клинических исследованиях при лечении больных хроническим лимфолейкозом (исследование CLL8, схемы FCR и FC; $n = 800$) и рецидивирующими лимфомами (схемы с цисплатином, $n = 122$) также было показано негативное влияние антибиотиков против грамположительных бактерий на противоопухолевый эффект циклофосфамида и цисплатина [59].

У пациентов, получавших анти-грамположительные антибиотики, отмечено ухудшение общего ответа (42,9 vs 70,3 %; $p = 0,016$), снижение медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП; 2,3 vs 11,5 мес.; $p = 0,001$), а также показателей ОВ (отношение рисков 7,8; $p < 0,001$).

Помимо циклофосамида и цисплатина J.L. Alexander и соавт. изучали возможности микробиоты модулировать эффект фторурацила, оксалиплатина, гемцитабина, метотрексата, иринотекана, препаратов анти-PD-L1 и анти-CLTA-4 посредством нескольких ключевых механизмов (TIMER): транслокация, иммуномодуляция, метаболизм, ферментное разрушение, снижение разнообразия и экологической вариации [60]. Следует отметить, что существуют обратные примеры применения антибиотиков для повышения эффективности терапии при ММ и лимфомах. Это известный антибиотик кларитромицин, назначаемый в комбинированной терапии с леналидомидом, помалидомидом и дексаметазоном (схемы ViRd, ClaPD) [61, 62]. Кларитромицин эффективен и в лечении НХЛ: MALT-типа, фолликулярной, диффузной В-крупноклеточной, а также ангиоиммунобластной Т-клеточной [63–66]. Вероятно, препарат оказывает меньшее повреждающее действие на нормальную микрофлору кишечника.

МИКРОБИОТА И ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ТГСК

За последнее время установлено, что большой вклад в развитие посттрансплантационных осложнений у онкогематологических больных вносит дисбиоз микробиоты кишечника, т. е. нарушение так называемого базового энтеротипа пациента. Больные с нарушением иммунитета особенно предрасположены к развитию дисбиоза. До 50 % больных после ТГСК имеют клинически значимую диарею, что связано не только с повреждением барьера слизистой, но и в значительной степени с дисбиозом. Дисбиоз у реципиентов ТГСК ассоциирован также с развитием кишечной формы РТПХ: отмечается повышение количества *Enterococcus*, *Lactobacillales* и *Escherichia coli*, снижение — *Blautia* и *Clostridiales*.

При исследовании у 459 пациентов после режима кондиционирования с минимальной интенсивностью оказалось, что низкое число нейтрофилов в первые 3 нед. после аллоТГСК значительно увеличивало риск острой РТПХ и 5-летнюю смертность, не связанную с трансплантацией, но не коррелировало с риском рецидива [67]. Острая РТПХ ограничена преимущественно нарушениями со стороны кожи и кишечника, взаимодействующих с внешней средой посредством микробиоты, нарушение которой может способствовать развитию РТПХ. Такое нарушение может быть связано с повторным и длительным применением антибиотиков широкого спектра действия у пациентов с нейтропенией после цикловой химиотерапии. Нейтропения и нарушенная микробиота могут приводить к провоспалительному состоянию. Оно характеризуется продукцией различных цитокинов (интерферон- γ , фактор некроза опухолей- α , интерлейкин-1 и -6) и повышенной экспрессией HLA-DR и костимуляторных молекул не только на

антигенпрезентирующих клетках иммунной системы, но и на клетках кожи, а также кишечного эпителия. Это становится мишенью для донорских Т-клеток и приводит в итоге к усилению манифестации РТПХ.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ МИКРОБИОТЫ

Известно, что диета является главным модулятором структуры и функции микробиоты. В терапевтических целях имеет значение скорость восстановления утраченных функций. Для медленного восстановления микробиоты используются пребиотики («диета» для микробов — например, неперевариваемые волокна, которые метаболизируются комменсалами и в результате производят необходимые метаболиты для функционирования кишки, такие как короткоцепочечные жирные кислоты), пробиотики (живые непатогенные бактерии: *Lactobacillus* внутрь способствуют улучшению выживаемости и уменьшению острой РТПХ и энтеропатии после ТГСК) и синбиотики (комбинация пре- и пробиотиков) [68, 69]. Целесообразна индивидуализация режима пре- и пробиотиков на основе базового энтеротипа пациента для поддержки микробного гомеостаза в посттрансплантационный период. При развитии тяжелых угрожающих жизни состояний, обусловленных серьезным дисбалансом микрофлоры кишечника, может потребоваться быстрое восстановление микробиоты. Наиболее эффективным методом восстановления в последнее время стала трансплантация фекальной микрофлоры (ТФМ), особенно при лечении тяжелых заболеваний кишечника, связанных с *Clostridium difficile* [70, 71]. ТФМ от здорового донора с успехом использовалась для лечения острой стероид-рефрактерной интестинальной РТПХ [72].

Изучаются и некоторые другие способы коррекции нарушений микробиоты. В частности, разработана так называемая дизайнерская микробиота (Япония) — смесь непатогенных штаммов *Clostridia*, чтобы увеличить количество и дифференциацию регуляторных Т-лимфоцитов для профилактики колита [73]. Другие бактерии или их комбинации тоже могут быть весьма эффективными. Так, *Clostridium scindens* + *Faecalibacterium prausnitzii* + *Clostridium butyrate* оказывают положительное влияние на микробиоту у больных со сниженным иммунитетом и приводят к снижению риска сепсиса или бактериемии по сравнению с обычными пробиотиками [68]. Необходимо стремиться к уменьшению использования антибиотиков широкого спектра действия в пользу более таргетного подхода к специфическому энтеротипу пациента, поскольку адекватная селективная деконтаминация кишечника часто предотвращает или снижает развитие острой РТПХ, а также серьезные нарушения микробиоты. Так, лечение имипенемом или циластатином было связано с ухудшением РТПХ и усилением повреждения кишки, а также с повышением численности бактерий *Akkermansia*. В то же время у реципиентов аутоТГСК имеются данные о меньшем влиянии нифуроксазида по сравнению с ципрофлоксацином на нормальную кишечную микрофлору при сходном воздействии на потенциально патогенную флору [74].

ВАРИАЦИИ В ПРАКТИКЕ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ (ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ) ТЕРАПИИ ПРИ ТГСК

Ставшие классическими многие положения СТ позволяют успешно выполнять ТГСК у большинства пациентов. Однако некоторые подходы в СТ нередко превращаются в догмы, неукоснительное следование которым может приводить к нежелательным явлениям (например, повышению риска тяжелых инфекций после тотальной деконтаминации кишечника). Кроме того, часть методов слишком дорогостоящие с недоказанной эффективностью, что требует их изменения. В настоящее время каждая клиника имеет собственные стандарты СТ, которые могут существенно различаться.

S.J. Lee и соавт. изучили данные о вариантах профилактики и мониторинга при проведении ауто- и аллоТГСК у детей и взрослых методом интервьюирования 526 врачей-трансплантологов, зарегистрированных в регистре CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) [75]. Показано, что имелись значительные различия в подходах. В частности, рутинное использование миелогенных факторов роста чаще предлагалось при аутоТГСК (79%) в отличие от миелоаблативной аллоТГСК (45%). Только менее чем в половине случаев аллоТГСК назначали урсодезоксихолевую кислоту, несмотря на то что в нескольких клинических исследованиях подтверждено положительное влияние препарата на улучшение исходов ТГСК. Имелись также значительные различия по мерам изоляции в процессе трансплантации. Так, НЕРА-фильтрация использовалась для взрослых реципиентов миелоаблативной аллоТГСК и при ТГСК у детей в 86% случаев, в то время как для взрослых реципиентов аутоТГСК — только в 74%. Следует отметить, что деконтаминация кишечника для всех реципиентов предлагалась нечасто — от 19 (ТГСК у детей) до 28% (миелоаблативная аллоТГСК у взрослых). По данным этого исследования, оказалось также, что имеются значительные различия в продолжительности ограничений по видам жизнедеятельности и активности после трансплантации. Так, посещение общественных мест (рестораны, магазины, кино) не ограничивали 12% врачей, ограничения до 100 дней после ТГСК предлагали 42% респондентов, от 100 дней до 6 мес. — 29%, от 6 до 12 мес. — 15%, а более 1 года — 2% [75].

НОВЫЕ ПОДХОДЫ: ВЫПОЛНЕНИЕ ТГСК В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

С начала 1990-х годов изучается возможность аутоТГСК в поликлинических условиях (например, при раке молочной железы), а также ранняя выписка из стационара после аутоТГСК при ММ, НХЛ или ЛХ — в день 0 или +1 [76]. По данным многих исследований, это безопасно и возможно, а также приводит к снижению посттрансплантационной смертности, затрат на лечение и к улучшению качества жизни. В то же время такой подход в значительной степени зависит

от соблюдения определенных социальных критериев, таких как наличие домашнего ухода (СТ на дому) и близость к больнице. Так, во французском рандомизированном исследовании С. Faucher и соавт. показали, что частота повторной ранней госпитализации (на 1-й неделе) после ранней выписки составила 86% после аутоТГСК при ММ, НХЛ или ЛХ. Однако около 70% женщин после аутоТГСК при раке молочной железы не нуждались в госпитализации или имели потребность только в коротком пребывании в стационаре в течение 1–4 дней [77]. Отсутствие профилактики антибиотиками не привело к увеличению частоты инфекционных осложнений как у реципиентов после ранней выписки, так и у госпитальной группы, лечившихся в обычных неизолированных палатах.

Особенности СТ у амбулаторных реципиентов аутоТГСК при ММ и НХЛ ($n = 95$) по сравнению с госпитальной группой ($n = 135$) показаны Т.М. Graff и соавт. [78]. При этом индекс Карновского и индекс коморбидности были несколько хуже у госпитальной когорты (ГК) по сравнению с поликлинической (ПК). У всех пациентов устанавливался катетер PICC-line или порт с ежедневным уходом, назначались внутрь флуконазол и ацикловир, противорвотные средства, внутривенная гидратация, возмещение электролитов, трансфузионная поддержка. Основные отличия ГК и ПК были в тактике антибактериальной терапии и назначении КСФ. При снижении абсолютного числа нейтрофилов менее 500/мкл реципиентам ГК назначали ципрофлоксацин внутрь по 500 мг 2 раза в сутки, а ПК — эртапенем внутривенно однократно. Реципиенты ПК в день +1 получали пэгфилграстим, а ГК — филграстим с +5-го дня до восстановления числа нейтрофилов более 500/1 мкл в течение 2 последующих дней. Результаты исследования были обнадеживающими для реципиентов ПК. Госпитализация не требовалась 51% больных из ПК. Гематологическая токсичность III–IV степени была одинаковой в ПК и ГК. Показатели 2-летней ВВП составили 62% в группе ПК vs 54% в ГК ($p = 0,155$); 1- и 2-летней ОВ — 97 и 83% для ПК vs 91 и 80% для ГК соответственно ($p = 0,271$).

В течение последнего десятилетия в специализированном дневном стационаре/амбулаторной клинике также стала выполняться миелоаблативная аллоТГСК, что, как и в случае аутоТГСК, приводит не только к снижению посттрансплантационной смертности и затрат на лечение, но и к улучшению качества жизни пациентов [79]. А. Bashey и соавт. в 2008–2015 гг. провели миелоаблативную аллоТГСК в амбулаторной клинике у 377 больных, из них 311 были выписаны в течение 24 ч после инфузии ГСК, а остальные — в среднем на день +13 [80]. Причиной для повторной госпитализации были нейтропеническая лихорадка (33%), мукозит (29%), энтеропатия (4,5%). Грибковые инфекции ко дню +100 отмечены только у 3 пациентов. При этом общее количество дней госпитализации на 1 реципиента ко дню +100 уменьшилось до 16, а почти 20% больных ни разу не были госпитализированы после ранней выписки. Остальные направлялись в стационар повторно: до 5 дней — 40%, 6–9 дней — 24%, более 10 дней — 18%. Отмечается, что исходы лечения (ОВ, ВВП, частота рецидивов, смертность, не связанная с рецидивом) не отличались от таковых при традиционном подходе.

НЕДОСТАТОЧНО ИЗУЧЕННЫЕ ВОПРОСЫ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В ранний период после ТГСК у большинства реципиентов наблюдается существенное увеличение общей и мышечной слабости, развитие эмоционального дистресса, учащение эпизодов депрессии и тревожности, нарушение сна, что затрудняет возвращение на работу, в школу или к ежедневной активности. Такие состояния также должны стать важным поводом для выбора адекватной СТ. В то же время механизмы развития физических, психоэмоциональных и поведенческих нарушений окончательно не выяснены. Методы фармакологической коррекции этих состояний остаются малоэффективными. Положительные результаты отмечаются у реципиентов на фоне дозированной физической нагрузки. Данные рандомизированного клинического исследования F.T. Vaumann и соавт. показывают, что аэробные упражнения или силовые тренировки могут не только предотвратить потерю физической работоспособности в период ТГСК, включая снижение физической выносливости и мышечной силы, но и улучшить общесоматический статус пациентов [81]. При этом роль физической реабилитации и физические упражнения с целью контроля общей слабости, а также психологическая и социальная реабилитация являются все еще недостаточно изученными аспектами СТ после ТГСК [82, 83].

Еще менее изученная проблема ТГСК — необходимость оказывать лечение пациентам, у которых после высокодозной химиотерапии развились угрожающие жизни осложнения и они нуждаются в паллиативной помощи. Помимо симптоматической терапии (контроль боли, мукозита, тошноты и рвоты, питания, РТПХ, трансфузионная поддержка) могут быть сложности, связанные с информированием пациентов и родственников о медицинском прогнозе и на этом основании с принятием решения о переводе пациента в хоспис [84].

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ — СОВРЕМЕННОЕ ДОПОЛНЕНИЕ К СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ, ЗНАЧИТЕЛЬНО УЛУЧШАЮЩЕЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТГСК

Постоянный рост количества ТГСК как в госпитальных, так и (в перспективе) в поликлинических условиях, увеличение количества мониторируемых показателей по различным органам и системам, важность оценки инфекционного статуса, иммуносупрессии, связанных с трансплантацией дисфункции различных органов, оценки и лечения отдаленных последствий ТГСК, увеличение количества остающихся под наблюдением после ТГСК, наличие множества стандартов и рекомендаций по улучшению СТ, необходимость заполнения разнообразных медицинских и сопутствующих документов, а также недостаточное количество медицинских работников — все это служит серьезным вызовом для качественного и успешного проведения ТГСК.

Использование информационных технологий (медицинские информационные системы, мобильные приложения для врачей и пациентов) позволит улучшить качество СТ, в т. ч. и при необходимости продолжительного наблюдения за длительно живущими реципиентами ТГСК [85].

Создаются возможности для самостоятельного сообщения пациентом нежелательных явлений (например, система PRO-CTCAE — Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events) [86]. В 2003 г. медицинский центр университета Вандербильта (штат Теннесси, США) разработал и внедрил трансплантационную программу на основе цифровых технологий с шаблонами записей для всех этапов и видов ТГСК (подготовка, мобилизация, ауто-, аллоТГСК, визиты после ТГСК), а также возможность включения больных в клинические исследования [85]. Программа соединена с медицинской информационной системой пациента (анамнестические, клинико-лабораторные и инструментальные данные). Для обратной связи разработан портал для пациентов (MyHealth@Vanderbilt). В последнее время в онкологии с успехом применяется система IBM Watson for Oncology (WFO) — суперкомпьютер компании IBM, оснащенный системой «вопрос-ответ» искусственного интеллекта, соединенный с базами данных клиники Memorial Sloan Kettering Cancer Center [87]. Применение возможностей WFO для оптимизации СТ позволит упростить и улучшить выполнение ТГСК.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Представляем результаты ретроспективного анализа когорты из 19 пациентов (мужчин — 16, женщин — 3, медиана возраста — 30 лет), которым выполнена родственная аллоТГСК ($n = 20$; 1 пациенту — повторно). Источниками ГСК для 17 больных были НЛА-идентичные сиблинги, а для 2 — гаплоидентичные доноры. Среди реципиентов были больные с острыми лейкозами ($n = 8$), тяжелой апластической анемией ($n = 2$), хроническим миелолейкозом ($n = 5$) и другими заболеваниями системы крови: по 1 пациенту с миелодиспластическим синдромом (рефрактерной анемией с избытком бластных клеток и трансформацией), ЛХ, ММ и первичным миелофиброзом.

Наиболее часто из режимов кондиционирования назначался бусульфид для приема внутрь ($n = 20$) и циклофосфамид ($n = 9$). Для профилактики веноокклюзионной болезни применяли урсодезоксихолевую кислоту и гепарин. При кондиционировании бусульфидом использовался фенитоин для профилактики судорог. Миелоаблативное кондиционирование назначалось в 13 случаях, режимы с редуцированной интенсивностью кондиционирования — в 7. Медиана клеток CD34, реинфузированных при аллоТГСК, составила $3,09 \times 10^6/\text{кг}$ массы тела реципиента (диапазон $2,05\text{--}9,6 \times 10^6/\text{кг}$). Профилактика РТПХ проводилась преимущественно циклоспорином и коротким курсом метотрексата (13/20). У 2 пациентов дополнительно использовался также мофетил микофенолат, 1 — после гаплоидентичной трансплантации назначался циклоспорин, мофетил

микофенолат и циклофосфамид в день +3, в 3 случаях — только циклоспорин.

Тяжелая форма острой РТПХ (III–IV степени) развилась у 3 из 19 больных. Хроническая РТПХ была у 12 реципиентов. Не отмечалось РТПХ у 4 пациентов. После аллоТГСК 100-дневная смертность составила 31,6 % (6/19). Ремиссия после аллоТГСК достигнута у 63,6 % (12/19) больных. Большинство пациентов с острыми лейкозами и миелодиспластическим синдромом не имели ремиссии перед аллоТГСК (после аллоТГСК медиана ОВ 2 мес.). В то же время у достигших ремиссии медиана ОВ была 11,5 мес. Медиана ОВ у пациентов с хроническим миелолейкозом и тяжелой апластической анемией составила 12,5 мес. Наибольшая продолжительность жизни (> 10 лет) отмечена у больного с первичным миелофиброзом, которому аллоТГСК выполнена в возрасте 56 лет и достигнута стойкая полная ремиссия. Основными причинами смерти были рецидивы и прогрессирование основного заболевания, инфекционные осложнения (бактериального и грибкового генеза), а у 1 больного с ремиссией острого миелоидного лейкоза (M2-вариант по FAB-классификации) и полным донорским химеризмом — прогрессирование ВИЧ-инфекции, которая реактивировалась уже в посттрансплантационный период. Количество клеток CD34, реинфузированных во время аллоТГСК, а также тяжесть РТПХ не влияли на выживаемость.

Кроме того, проведен анализ результатов аутоТГСК у пациентов с ММ ($n = 82$; мужчин — 57, женщин — 25; медиана возраста — 54 года), которым выполнено 94 аутоТГСК. При этом 12 пациентов получили две аутоТГСК, в т. ч. плановую tandemную аутоТГСК ($n = 6$) и вторую аутоТГСК на фоне прогрессирования ММ ($n = 6$). ММ с парапротеином IgG была диагностирована у 48 (58,5 %) больных, с парапротеином IgA — у 15 (18,3 %), миелома Бенс-Джонса — у 16 (19,5 %), первичный плазмноклеточный лейкоз — у 3 (3,7 %). В соответствии с классификацией Durie—Salmon преобладали пациенты с поздними клиническими стадиями: IIIA ($n = 26$; 31,7 %), IIIB ($n = 26$; 31,7 %), остальные больные — с IIA ($n = 24$; 29,3 %), IIB ($n = 2$; 2,4 %) и IA ($n = 4$; 4,9 %).

Во всех случаях мобилизации циклофосфамидом в высоких дозах проводилась профилактика геморрагического цистита месной. Кондиционирование перед аутоТГСК выполнялось мелфаланом (в дозе 200 мг/м², кроме 6 пациентов, которым доза была снижена до 140 мг/м²). Медиана клеток CD34, реинфузированных при аутоТГСК, составила $3,47 \times 10^6$ /кг реципиента (диапазон $1,34$ – $18,8 \times 10^6$ /кг). Антибактериальная СТ перед трансплантацией включала назначение ципрофлоксацина и флуконазола внутрь, а больные с частыми герпетическими инфекциями в анамнезе дополнительно получали внутрь ацикловир. При кондиционировании мелфаланом назначалась криопротекция мукозита полости рта (полоскание холодными растворами антисептиков или рассасывание кубиков льда). Геморрагического цистита после мобилизации циклофосфамидом в высоких дозах не наблюдалось. Значительная токсичность криоконсерванта ДМСО отмечена у 1 пациента. После реинфузии ГСК через 2–3 мин появились желудочковая экстрасистолия, тахикардия до 130 уд./мин, снижение АД до 56/30 мм рт. ст. и

кратковременная остановка дыхания, которые были быстро купированы.

Мукозит развился после большинства аутоТГСК ($n = 72$; 76,6 %). Однако тяжелый мукозит III–IV степени, потребовавший полного парентерального питания, был отмечен только после 12 (12,8 %) аутоТГСК. Г-КСФ назначали после 21 (22,3 %) аутоТГСК. Длительность агранулоцитоза составила 3–43 дня (медиана 9 дней), при этом не отмечалось различий у получавших Г-КСФ по сравнению с другими реципиентами. В половине случаев (после 47 аутоТГСК) была потребность в трансфузии тромбоконцентрата. Почти каждый четвертый (24,5 %) реципиент аутоТГСК нуждался в переливании эритроцитной массы. Бактериemia в период агранулоцитоза выявлена после 13 (13,8 %) аутоТГСК, преимущественно выделялся эпидермальный стафилококк. У 1 пациента развился септический шок. Медиана ВБП и ОВ после аутоТГСК составила 23,2 и 43,4 мес. соответственно. Показатели выживаемости не зависели от особенностей назначаемой СТ и нежелательных явлений после аутоТГСК.

При анализе исходов 36 аутоТГСК у пациентов с ММ, НХЛ и ЛХ, выполненных в неизолированных палатах без НЕРА-фильтрации, не отмечено увеличения количества инфекционных осложнений, времени восстановления гемопоэза или ухудшения ответа на лечение по сравнению с аналогичными показателями реципиентов, которым аутоТГСК выполнена ранее в более строгих условиях изоляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в практике СТ при ТГСК как процедуры, позволяющей добиться во многих случаях излечения онкогематологических и некоторых других малокурабельных обычными методами заболеваний, отмечаются изменения, связанные с изучением опыта посттрансплантационных осложнений, накоплением новых фундаментальных биомедицинских знаний и технологическим прогрессом.

Современная СТ позволяет максимально предотвратить или минимизировать возможные осложнения ТГСК, а также расширить возможности выполнения трансплантации за счет лучшего терапевтического сопровождения пациента при использовании более агрессивных схем химиотерапии, необходимости проведения гаплогенетической ТГСК у пациентов старшего/пожилого возраста или при существенных сопутствующих заболеваниях. В настоящее время СТ позволяет выполнять ТГСК не только в стационаре, но и амбулаторно, что значительно улучшает качество жизни реципиентов ТГСК и исходы лечения. Повышение эффективности СТ с учетом высокой потребности в ней, особенно у длительно живущих реципиентов ТГСК, станет еще более реальным после активного внедрения медицинских информационных технологий с упрощенным интерактивным взаимодействием.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: все авторы.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: все авторы.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McCarthy PL, Hahn T, Hassebroek A, et al. Trends in Use of and Survival after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in North America, 1995-2005: Significant Improvement in Survival for Lymphoma and Myeloma during a Period of Increasing Recipient Age. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(7):1116–23. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.04.027.
- Auner HW, Szydlo R, Hoek J, et al. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(2):209–15. doi: 10.1038/bmt.2014.255.
- Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(6):786–92. doi: 10.1038/bmt.2016.20.
- Farquhar C, Marjoribanks J, Basser R, Lethaby A. High dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;3:CD003139. doi: 10.1002/14651858.CD003139.pub2.
- Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Azhar M. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;5:CD003139. doi: 10.1002/14651858.CD003139.pub3.
- Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M, et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol.* 2015;2(3):e91–100. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00028-9.
- Majhail NS, Tao L, Bredeson C, et al. Prevalence of hematopoietic cell transplant survivors in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(10):1498–501. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.07.020.
- Savani BN. How Can We Improve Life Expectancy and Quality of Life in Long-Term Survivors After Allogeneic Stem Cell Transplantation? *Semin Hematol.* 2012;49(1):1–3. doi: 10.1053/j.seminhematol.2011.10.014.
- Rubio MT, Savani BN, Labopin M, et al. Impact of conditioning intensity in T-replete haplo-identical stem cell transplantation for acute leukemia: a report from the acute leukemia working party of the EBMT. *J Hematol Oncol.* 2016;9(1):25. doi: 10.1186/s13045-016-0248-3.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453–61. doi: 10.1002/cncr.28592.
- Wang L, Gu Z, Zhai R, et al. Efficacy of oral cryotherapy on oral mucositis prevention in patients with hematological malignancies undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One.* 2015;10(5):e0128763. doi: 10.1371/journal.pone.0128763.
- Svanberg A, Ohrn K, Birgegard G. Caphosol® mouthwash gives no additional protection against oral mucositis compared to cryotherapy alone in stem cell transplantation. A pilot study. *Eur J Oncol Nurs.* 2015;19(1):50–3. doi: 10.1016/j.ejon.2014.07.011.
- Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med.* 2004;351(25):2590–8. doi: 10.1056/nejmoa040125.
- Stiff PJ, Emmanouilides C, Bensinger W, et al. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. *J Clin Oncol.* 2006;24(33):5186–93. doi: 10.1200/JCO.2005.02.8340.
- Abidi MH, Agarwal R, Tajeja N, et al. A phase I dose-escalation trial of high-dose melphalan with palifermin for cytoprotection followed by autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma with normal renal function. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(1):56–61. doi: 10.1016/j.bbmt.2012.08.003.
- Tsirigotis P, Triantafyllou K, Girkas K, et al. Keratinocyte growth factor is effective in the prevention of intestinal mucositis in patients with hematological malignancies treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic SCT: a video-capsule endoscopy study. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(5):337–43. doi: 10.1038/bmt.2008.168.
- Nooka AK, Johnson HR, Kaufman JL, et al. Pharmacoeconomic analysis of palifermin to prevent mucositis among patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(6):852–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.02.025.
- Bensinger W, Becker PS, Gooley TA, et al. A randomized study of melphalan 200mg/m² vs 280mg/m² as a preparative regimen for patients with multiple myeloma undergoing auto-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(1):67–71. doi: 10.1038/bmt.2015.211.
- Hari P, Aljiftawi OS, Arce-Lara C, et al. A Phase IIb, Multicenter, Open-Label, Safety, and Efficacy Study of High-Dose, Propylene Glycol-Free Melphalan Hydrochloride for Injection (EVOMELA) for Myeloablative Conditioning in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(12):2100–5. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.08.026.
- Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, et al. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy — European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(9):1519–25. doi: 10.1200/JCO.2007.13.6028.
- Martino M, Tripepi G, Messina G, et al. A phase II, single-arm, prospective study of bendamustine plus melphalan conditioning for second autologous stem cell transplantation in de novo multiple myeloma patients through a tandem transplant strategy. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(9):1197–203. doi: 10.1038/bmt.2016.94.
- Mark TM, Reid W, Niesvizky R, et al. A phase I study of bendamustine and melphalan conditioning for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(5):831–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.02.013.
- Costa LJ, Micallef IN, Inwards DJ, et al. Effect of the dose per body weight of conditioning chemotherapy on severity of mucositis and risk of relapse after autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsed diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol.* 2008;143(2):268–73. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07342.x.
- Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, et al. Infectious diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016;95(9):1435–55. doi: 10.1007/s00277-016-2711-1.
- Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1:CD004386. doi: 10.1002/14651858.CD004386.pub3.
- Cruciani M, Malena M, Bosco O, et al. Reappraisal with meta-analysis of the addition of Gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4127–37. doi: 10.1200/JCO.2003.01.234.
- Kimura S, Akahoshi Y, Nakano H, et al. Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect.* 2014;69(1):13–25. doi: 10.1016/j.jinf.2014.02.013.
- Taur Y, Jenq RR, Perales M-A, et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2014;124(7):1174–82. doi: 10.1182/blood-2014-02-554725.
- Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID* *This guideline was presented in part at ECCMID 2011. European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with hematological malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl 7):53–67. doi: 10.1111/1469-0691.12041.
- Deo SS, Gottlieb DJ. Adoptive T-cell therapy for fungal infections in haematology patients. *Clin Transl Immunol.* 2015;4(8):e40. doi: 10.1038/cti.2015.16.
- Parida SK, Poiret T, Zhenjiang L, et al. T-Cell Therapy: Options for Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2015;61(Suppl 3):S217–24. doi: 10.1093/cid/civ615.
- Dotti G, Gottschalk S, Savoldo B, Brenner MK. Design and Development of Therapies using Chimeric Antigen Receptor-Expressing T cells. *Immunol Rev.* 2013;257(1):107–26. doi: 10.1111/imr.12131.
- Kumaresan PR, Manuri PR, Albert ND, et al. Bioengineering T cells to target carbohydrate to treat opportunistic fungal infection. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(29):10660–5. doi: 10.1073/pnas.1312789111.
- Kumaresan PR, Albert N, Singh H, et al. Bioengineered Dectin-1 CAR+ T cells to control invasive fungal infection. *Cancer Immunol Res.* 2016;4(1 Suppl): Abstract 193. doi: 10.1158/2326-6074.CRICIMTEATIAACR15-A193.
- Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. *Blood.* 2010;115(5):925–35. doi: 10.1182/blood-2009-08-239186.
- Leen AM, Myers GD, Sili U, et al. Monoculture-derived T lymphocytes specific for multiple viruses expand and produce clinically relevant effects in immunocompromised individuals. *Nat Med.* 2006;12(10):1160–6. doi: 10.1038/nm1475.
- Leen AM, Heslop HE, Brenner MK. Antiviral T-cell therapy. *Immunol Rev.* 2014;258(1):12–29. doi: 10.1111/imr.12138.
- Krebs K, Bottinger N, Huang L-R, et al. T cells expressing a chimeric antigen receptor that binds hepatitis B virus envelope proteins control virus replication in mice. *Gastroenterology.* 2013;145(2):456–65. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.047.
- Sautto GA, Wisskirchen K, Clementi N, et al. Chimeric antigen receptor (CAR)-engineered T cells redirected against hepatitis C virus (HCV) E2 glycoprotein. *Gut.* 2016;65(3):512–23. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308316.
- Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(8):521–6. doi: 10.1038/bmt.2009.263.

41. Galmes A, Gutierrez A, Sampol A, et al. Long-term hematological reconstitution and clinical evaluation of autologous peripheral blood stem cell transplantation after cryopreservation of cells with 5% and 10% dimethylsulfoxide at 80 degrees C in a mechanical freezer. *Haematologica*. 2007;92(7):986–9. doi: 10.3324/haematol.11060.
42. Detry G, Calvet L, Straetmans N, et al. Impact of uncontrolled freezing and long-term storage of peripheral blood stem cells at -80°C on haematopoietic recovery after autologous transplantation. Report from two centres. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(6):780–5. doi: 10.1038/bmt.2014.53.
43. Morris C, de Wreede L, Scholten M, et al. Should the standard dimethyl sulfoxide concentration be reduced? Results of a European Group for Blood and Marrow Transplantation prospective noninterventive study on usage and side effects of dimethyl sulfoxide. *Transfusion*. 2014;54(10):2514–22. doi: 10.1111/trf.12759.
44. Shu Z, Heimfeld S, Gao D. Hematopoietic SCT with cryopreserved grafts: adverse reactions after transplantation and cryoprotectant removal before infusion. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(4):469–76. doi: 10.1038/bmt.2013.152.
45. Martino M, Morabito F, Messina G, et al. Fractionated infusions of cryopreserved stem cells may prevent DMSO-induced major cardiac complications in graft recipients. *Haematologica*. 1996;81(1):59–61.
46. Hechler G, Weide R, Heymanns J, et al. Storage of noncryopreserved peripheral blood stem cells for transplantation. *Ann Hematol*. 1996;72(5):303–6. doi: 10.1007/s002770050176.
47. Ruiz-Arguelles GJ, Ruiz-Arguelles A, Perez-Romano B, et al. Non-cryopreserved peripheral blood stem cells autotransplants for hematological malignancies can be performed entirely on an outpatient basis. *Am J Hematol*. 1998;58(3):161–4. doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199807)58:3<161::aid-ajh1>3.0.co;2-p.
48. Gomez-Almaguer D. The simplification of the SCT procedures in developing countries has resulted in cost-lowering and availability to more patients. *Int J Hematol*. 2002;76(Suppl 1):380–2. doi: 10.1007/bf03165288.
49. Lopez-Otero A, Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Arguelles GJ. A simplified method for stem cell autografting in multiple myeloma: a single institution experience. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(11):715–9. doi: 10.1038/bmt.2009.71.
50. Schroeder T, Fenk R, Saure C, et al. The Mexican way: a feasible approach to avoid DMSO toxicity. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(3):469–71. doi: 10.1038/bmt.2010.140.
51. Ruiz-Delgado GJ, Ruiz-Arguelles GJ. A Mexican way to cope with stem cell grafting. *Hematol Amst Neth*. 2012;17(Suppl 1):S195–7. doi: 10.1179/102453312X13336169157130.
52. Wannesson L, Panzarella T, Mikhael J, Keating A. Feasibility and safety of autotransplants with noncryopreserved marrow or peripheral blood stem cells: a systematic review. *Ann Oncol*. 2007;18(4):623–32. doi: 10.1093/annonc/mdm069.
53. Matsumoto N, Yoshizawa H, Kagamu H, et al. Successful liquid storage of peripheral blood stem cells at subzero non-freezing temperature. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30(11):777–84. doi: 10.1038/sj.bmt.1703692.
54. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*. 1977;31(1):107–33. doi: 10.1146/annurev.mi.31.100177.000543.
55. Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология. СПб.: Наука, 1991. 272 с.
[Ugolev AM. Teoriya adekvatnogo pitaniya i trofologiya. (The theory of adequate nutrition and trophology.) Saint Petersburg: Nauka Publ; 1991. 272 p. (In Russ)]
56. Manzo VE, Bhatt AS. The human microbiome in hematopoiesis and hematologic disorders. *Blood*. 2015;126(3):311–8. doi: 10.1182/blood-2015-04-574392.
57. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science*. 2013;342(6161):971–6. doi: 10.1126/science.1240537.
58. Daillere R, Vetzizou M, Waldschmitt N, et al. Enterococcus hirae and *Barnesiella intestinihominis* Facilitate Cyclophosphamide-Induced Therapeutic Immunomodulatory Effects. *Immunity*. 2016;45(4):931–43. doi: 10.1016/j.immuni.2016.09.009.
59. Pflug N, Kluth S, Vehreschild JJ, et al. Efficacy of antineoplastic treatment is associated with the use of antibiotics that modulate intestinal microbiota. *Oncotarget*. 2016;5(6):e1150399. doi: 10.1080/2162402X.2016.1150399.
60. Alexander JL, Wilson ID, Teare J, et al. Gut microbiota modulation of chemotherapy efficacy and toxicity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(6):356–65. doi: 10.1038/nrgastro.2017.20.
61. Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naive symptomatic multiple myeloma. *Blood*. 2008;111(3):1101–9. doi: 10.1182/blood-2007-05-090258.
62. Mark TM, Boyer A, Rossi AC, et al. ClAPD (Clarithromycin, Pomalidomide, Dexamethasone) Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *ASH Annu Meeting Abstracts*. 2012;120(21):77.
63. Ishimatsu Y, Mukae H, Matsumoto K, et al. Two cases with pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma successfully treated with clarithromycin. *Chest*. 2010;138(3):730–3. doi: 10.1378/chest.09-2358.
64. Ohe M, Hashino S. A case of follicular B-cell lymphoma treated using clarithromycin. *Korean J Hematol*. 2011;46(3):203–6. doi: 10.5045/kjh.2011.46.3.203.
65. Ohe M, Hashino S, Hattori A. Successful treatment of diffuse large B-cell lymphoma with clarithromycin and prednisolone. *Korean J Hematol*. 2012;47(4):293–7. doi: 10.5045/kjh.2012.47.4.293.
66. Ohe M, Hashino S. Successful treatment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with clarithromycin. *Blood Res*. 2016;5(2):139–42. doi: 10.5045/br.2016.51.2.139.
67. Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation following minimal intensity conditioning: predicting acute graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(5):792–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.02.006.
68. Andermann TM, Rezvani A, Bhatt AS. Microbiota Manipulation with Prebiotics and Probiotics in Patients Undergoing Stem Cell Transplantation. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(1):19–28. doi: 10.1007/s11899-016-0302-9.
69. Staffas A, da Silva MB, van den Brink MRM. The intestinal microbiota in allogeneic hematopoietic cell transplant and graft-versus-host disease. *Blood*. 2017;129(8):927–33. doi: 10.1182/blood-2016-09-691394.
70. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368(5):407–15. doi: 10.1056/NEJMOA1205037.
71. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1539–48. doi: 10.1056/NEJMRA1403772.
72. Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood*. 2016;128(16):2083–8. doi: 10.1182/blood-2016-05-717652.
73. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota. *Nature*. 2013;500(7461):232–6. doi: 10.1038/nature12331.
74. Саржевский В.О. Оценка токсических эффектов высокодозной химиотерапии с трансплантацией периферических стволовых гемопоэтических клеток у больных лимфопролиферативными заболеваниями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: М., 2016. 52 с.
[Sarzhvskii VO. Otsenka toksicheskikh effektov vysokodoznoi khimioterapii s transplantatsiei perifericheskikh stvolovykh gemoepoeticheskikh kletok u bol'nykh limfoproliferativnymi zabolevaniyami. (Assessment Toxicity Effects of High-Dose Chemotherapy with Transplantation of Peripheral Hematopoietic Stem Cells in Patients with Lymphoproliferative Diseases.) [dissertation] Moscow; 2016. 52 p. (In Russ)]
75. Lee SJ, Astigarraga CC, Eapen M, et al. Variation in Supportive Care Practices in Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(11):1231–8. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.08.008.
76. Peters WP, Ross M, Vredenburg JJ, et al. The use of intensive clinic support to permit outpatient autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *Semin Oncol*. 1994;21(4 Suppl 7):25–31.
77. Faucher C, Le Corroller Soriano AG, Esterni B, et al. Randomized study of early hospital discharge following autologous blood SCT: medical outcomes and hospital costs. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(4):549–55. doi: 10.1038/bmt.2011.126.
78. Graff TM, Singavi AK, Schmidt W, et al. Safety of Outpatient Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma and Lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(7):947–53. doi: 10.1038/bmt.2015.46.
79. Solomon SR, Matthews RH, Barreras AM, et al. Outpatient myeloablative allo-SCT: a comprehensive approach yields decreased hospital utilization and low TRM. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(3):468–75. doi: 10.1038/bmt.2009.234.
80. Bashey A, Zhang X, Brown S, et al. Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Performed without Routine Inpatient Admission: A Single Center Experience of 462 Consecutive Patients. *Blood*. 2016;128(22):661.
81. Baumann FT, Kraut L, Schule K, et al. A controlled randomized study examining the effects of exercise therapy on patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(2):355–62. doi: 10.1038/bmt.2009.163.
82. Steinberg A, Asher A, Bailey C, Fu JB. The role of physical rehabilitation in stem cell transplantation patients. *Supp Care Cancer*. 2015;23(8):2447–60. doi: 10.1007/s00520-015-2744-3.
83. Chiffelle R, Kenny K. Exercise for fatigue management in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Clin J Oncol Nurs*. 2013;17(3):241–4. doi: 10.1188/13.CJON.241-244.
84. Chung HM, Lyckholm LJ, Smith TJ. Palliative care in BMT. *Bone Marrow Transplant*. 2009;43(4):265–73. doi: 10.1038/bmt.2008.436.
85. Rieth MJ, Warner J, Savani BN, Jagasia M. Next-generation long-term transplant clinics: improving resource utilization and the quality of care through health information technology. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):34–40. doi: 10.1038/bmt.2015.210.
86. Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, et al. Development of the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(9):dju244. doi: 10.1093/jnci/dju244.
87. SABCS 2016: IBM Watson for Oncology Platform Shows High Degree of Concordance with Physician Recommendations. The ASCO Post [Internet]. Available from: <http://www.ascopost.com/News/44214>. Accessed 31.07.2017.