



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ**

Коммунаров ул., д. 276/1, г. Краснодар, 350020
Тел. (861) 992-52-91, факс (861) 992-53-01
E-mail: mz@krasnodar.ru, www.minzdravkk.ru

Руководителям медицинских
организаций, подведомственных
министерству здравоохранения
Краснодарского края

На № _____ от _____

О направлении
клинических рекомендаций

- Министерство здравоохранения Краснодарского края направляет клинические рекомендации «Апластическая анемия» (далее – Клинические рекомендации), подготовленные Национальным обществом детских гематологов, онкологов и одобренные Научно-практическим Советом Минздрава России в 2021 г., для ознакомления заинтересованных лиц под роспись и использования в работе.

Дополнительно информируем, что Клинические рекомендации размещены:

- на официальном сайте Минздрава России, доступ по ссылкам:
http://cr.rosminzdrav.ru/#!/clin_recomend
<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/>
- на официальном сайте министерства здравоохранения Краснодарского края в разделе «Банк документов» - «Информационно-методические материалы»
- «Клинические рекомендации (протоколы лечения) по профилю «Педиатрия»

Приложение: Копия Клинических рекомендаций на 81 стр. в 1 экз.

Заместитель министра

И.Н. Вязовская

Бережная Елена Геннадьевна
+7 (861) 207-07-07 (доб.0209)

Клинические рекомендации

Апластическая анемия

Кодирование по Международной D61.3, D61.8, D61.9
статистической классификации болезней
и проблем, связанных со здоровьем:

Возрастная группа: дети

Год утверждения: 2021 г.

Разработчик клинической рекомендации:

- Национальное общество детских гематологов и онкологов

Утверждено:

Общественная организация
Национальное общество детских
гематологов и онкологов

Президент НОДГО,
академик РАН
А.Г. Румянцев



Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения
Российской Федерации (протокол от «01» октября 2021 г. № 21/2-3)

Оглавление

Оглавление.....	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	9
2.1 Жалобы и анамнез.....	9
2.2 Физикальное обследование.....	10
2.3 Лабораторные диагностические исследования	11
2.5 Инструментальные диагностические исследования	12
2.5 Другие диагностические исследования.....	13
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	16
3.1 Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток от HLA-геноидентичного донора.....	16
3.2 Комбинированная иммуносупрессивная терапия в качестве первой линии патогенетической терапии АА.....	18
3.3 Терапия рефрактерных форм и рецидивов АА.....	20
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	23

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	24
6. Организация оказания медицинской помощи	25
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	26
Критерии оценки качества медицинской помощи	27
Список литературы.....	28
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	36
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	38
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	40
Приложение А3.1. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с приобретенной апластической анемией в возрасте от 0 до 18 лет.	40
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	77
Приложение В. Информация для пациента	78
Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).....	81

Список сокращений

АА – апластическая анемия

аллоТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

АТГ** – иммуноглобулин антиtimoцитарный**

Г-КСФ – колониестимулирующие факторы (L03AA по АТХ классификации)

ГФИ – гликозилфосфатидилинозитол

ИСТ – иммуносупрессивная терапия

ИФН – интерферон

МДС – миелодиспластический синдром

ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия

СКК – стволовая клетка крови

ЦсА** – циклоспорин**

Термины и определения

Приобретенная апластическая анемия (АА) – заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией и резким снижением клеточности костного мозга с количественным дефицитом стволовых кроветворных клеток и комиттированных предшественников, обусловленными клеточными аутоиммунными механизмами.

Комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) у пациентов с АА. Оптимальный метод нетрансплантационной терапии АА, включающий курс иммуноглобулина антиtimoцитарного** (АТГ**) и длительную терапию циклоспорином** (ЦсА**).

Программное лечение пациентов с АА - это комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно, начиная с момента диагностики заболевания, осуществляемый в определенном алгоритме, включающий трансплантацию гемопоэтических клеток от НЛА-геноидентичного донора или ИСТ АТГ** и ЦсА**, при необходимости — повторные курсы АТГ** и другие методы терапии (трансплантация гемопоэтических клеток от альтернативных доноров и/или применения стимулятора рецептора тромбопоэтина элтромбопага), позволяющие добиться длительной выживаемости пациентов.

Клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ-клон) – клон стволовой клетки крови (СКК) с мутацией в *PIG-A* гене, приводящей к нарушению синтеза гликозилфосфатидилинозитола (ГФИ).

Ремиссия полная - практическая нормализация показателей гемограммы гемоглобин $> 100,0$ г/л, гранулоциты $> 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты $> 100,0 \times 10^9$ /л и отсутствие потребности в заместительной терапии компонентами крови.

Ремиссия частичная гемоглобин 90-100,0 г/л, гранулоциты $> 0,5-1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты 30 -100 $\times 10^9$ /л и отсутствие потребности в заместительной терапии компонентами крови.

Клинико-гематологическое улучшение (минимальный гематологический ответ) - улучшение показателей гемограммы (гемоглобин 70,0 - 85 г/л, гранулоциты - 0,5-1,0 $\times 10^9$ /л, тромбоциты $> 20,0 \times 10^9$ /л), исчезновение или значительное уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови.

Рефрактерная АА диагностируется в случае отсутствия эффекта от проводимой комбинированной ИСТ после проведения второго курса АТГ** через 6-9 месяцев от начала первого курса).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Апластическая анемия заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией и резким снижением клеточности костного мозга с количественным дефицитом стволовых кроветворных клеток и комиттированных предшественников, обусловленными клеточными аутоиммунными механизмами.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при АА считается иммунная агрессия, направленная на клетки — предшественницы гемопоэза [1].

Костномозговая недостаточность при АА развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественниц активированными Т-лимфоцитами. Активация Т-лимфоцитов, экспансия цитотоксических Т-клонов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения (интерферон γ (ИФН γ), фактор некроза опухолей α) или стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов (интерлейкин 2), приводят к нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза клеток-предшественниц, вследствие чего происходит значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга [1–3].

Уменьшение пула гемопоэтических клеток костного мозга сопровождается нарушением обмена железа и отложением токсического железа.

Основными клиническими проявлениями болезни являются анемический, геморрагический синдромы, а также тяжелые инфекционные осложнения [2].

Кроме того, течение АА может осложниться развитием таких клональных заболеваний как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), миелодиспластический синдром (МДС), острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). Частота развития клональных осложнений может достигать 32% в течение 10 лет [3,4]. Появление клонального кроветворения может быть выявлено и на более ранних этапах течения АА. В первую очередь речь идет об АА, протекающей с ПНГ-клоном [5,6]. При этом выявление клона с дефицитом гликозилфосфатидилинозитол (ГФИ) белков не означает развитие ПНГ как самостоятельного заболевания с картиной классического внутрисосудистого гемолиза.

Размер ПНГ-клона в процессе течения АА может меняться до полного исчезновения [7]. Эволюция в классическую ПНГ, по данным различных авторов, составляет 11-17% [8–10].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Апластическая анемия, по данным эпидемиологических исследований, встречается с различной частотой в таких регионах, как Европа, Северная Америка, Дальний и Ближний Восток; при этом, по данным Интернационального исследования агранулоцитозов и АА, в Европейских странах распространенность АА составляет 2 на

1 млн населения в год при колебании этого показателя, в зависимости от конкретной страны, от 0,6 до 3 и более на 1 млн населения в год [11].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

D61.3 - Идиопатическая АА

D61.8 - Другие уточненные АА

D61.9 - АА неуточненная

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Приобретенная АА:

1. Идиопатическая АА
2. Вторичные АА
3. «Серонегативные» гепатиты
4. Иммунопатология
5. Беременность
6. Радиация
7. Лекарственные препараты и химические токсины
8. Вирусы

Выделяют следующие критерии тяжести приобретенной АА:

Сверхтяжелая апластическая анемия:

Клеточность костного мозга по данным трепанобиопсии <25% (или клеточность >25% но <50% при содержании миелоидных элементов (т. е. исключая лимфоциты и плазмоциты) <30%) и 2 или более из следующих показателей:

- Нейтрофилы $<0,2 \times 10^9/\text{л}$
- Тромбоциты $< 20 \times 10^9/\text{л}$
- Корригированный ретикулоцитоз $<1\%$ (менее 40 000/мкл)

Тяжелая апластическая анемия

Клеточность костного мозга по данным трепанобиопсии $<25\%$ (или клеточность 25%-50% при содержании миелоидных элементов (т. е. исключая лимфоциты и плазмоциты) костного мозга $<30\%$ и 2 или более из следующих показателей:

- Нейтрофилы $>0,2 \times 10^9/\text{л}$, но $<0,5 \times 10^9/\text{л}$
- Тромбоциты $<20 \times 10^9/\text{л}$ /мкл
- Корригированный ретикулоцитоз $<1\%$ (или менее 40 000/мкл при автоматизированном подсчете)

Нетяжелая приобретенная апластическая анемия

Все остальные случаи, не соответствующие критериям тяжелой и сверхтяжелой АА, классифицируются как нетяжелая (среднетяжелая) АА.

При определении тяжести АА учитываются данные не менее трех анализов, взятых в течение не менее 2-х недель.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Манифестация клинических проявлений АА может быть как внезапной, с развитием яркого геморрагического синдрома и инфекционных поражений связанных с глубокой нейтропенией (стоматит, синусит, пневмония, энтероколит), так и постепенно и выражаться жалобами на слабость, утомляемость, снижение переносимости физических нагрузок, формирующим типичный анемический синдром, и развитием геморрагического.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД), уровня убедительности рекомендаций (УУР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

Критерии установления диагноза/состояния: *диагноз АА устанавливается на основании наличия панцитопении, при отсутствии гепатоспленомегалии, конституциональных симптомов, а также симптомов, характерных для острых лейкозов, гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, или инфекций, протекающих с панцитопенией. Обязательным условием для документации диагноза АА является демонстрация резкого обеднения (менее 25% от возрастной нормы) костного мозга по данным трепанобиопсии, отсутствие лейкемических клеток в аспирате костного мозга и отрицательные тесты на конституциональные аплазии кроветворения (главным образом анемия Фанкони и конгенитальный дискератоз).*

Диагноз АА устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования.

- *Трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин <110 г/л), гранулоцитопения (гранулоциты $<2,0 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения (тромбоциты $<100,0 \times 10^9$ /л).*
- *Отсутствие лейкемических клеток и клеток солидных опухолей и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата КМ.*
- *Аплазия КМ в биоптате подвздошной кости (преобладание жирового КМ $>75\%$).*

2.1 Жалобы и анамнез

- **Всем пациентам при подозрении и выявленной АА рекомендуется сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови [12].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: из анамнестических данных следует выявлять связь с возможными токсическими, лекарственными агентами или ассоциацию с вирусными гепатитами В и С. Необходим тщательный сбор семейного анамнеза для исключения врожденных аномалий, а также уточнение наличия сиблингов (родных братьев и/или сестер) для рассмотрения возможности проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

2.2 Физикальное обследование

Физикальное обследование позволяет заподозрить генетические синдромы, характеризующиеся апластической анемией (анемия Фанкони, врожденный дискератоз), выявить изменения, характерные для острых лейкозов и солидных опухолей, а также оценить степень выраженности геморрагического синдрома и наличие инфекционных поражений, т. е. оценить непосредственную угрозу жизни пациента.

Необходимо обратить особое внимание на:

- Аномалии строения лица (треугольное лицо, маленькие глаза, эпикант, мелкие черты лица, микроцефалия) и конечностей (аномалии 1-го пальца кистей, форму *tenar*, шестипалость, синдактилия, клинодактилия)
- Наличие особенностей пигментация кожи (пятна цвета «кофе с молоком», ретикулярная гиперпигментация, гиперпигментация)
- Наличие дистрофии ногтей, особенно на пальцах ног
- Цвет и строение волос (преждевременное поседение, поредение, ломкость, тонкость)
- Признаки геморрагического синдрома (кожа, слизистые полости рта, конъюнктива глаз)
- Наличие лейкоплакии слизистых рта
- Слезотечение
- Размеры печени и селезенки
- Степень увеличения, количество, локализация и характеристики лимфатических узлов
- Наличие гипоспадии
- Всем пациентам при подозрении и выявленной АА при каждой консультации рекомендуется визуальный осмотр терапевтический [12–14].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: осмотр должен включать осмотр полости рта (в том числе слизистой оболочки полости рта и миндалин), измерение роста, измерение массы тела, измерение роста и массы тела, температуры тела, оценка состояния костно-суставной системы, выявление признаков геморрагического синдрома, аускультация сердца и легких, пальпация периферических лимфоузлов, щитовидной железы и органов брюшной полости с целью оценки негематологических аномалий, которые могут указывать на наличие конституциональной АА.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Всем пациентам при подозрении на АА, а также всем пациентам с выявленной АА не менее 2-х раз в неделю до достижения гематологического ответа, в дальнейшем – 1 раз в месяц **рекомендуется** выполнение развернутого общего (клинического) анализа крови с определением абсолютного количества ретикулоцитов и подсчета тромбоцитов для верификации диагноза и оценки динамики заболевания [12,15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: для определения тяжести АА необходимо проведение 3 последовательных анализов крови. При контроле лечения общий анализ крови проводится не менее 2-3 раза в неделю до приживления трансплантата или достижения ответа на ИСТ, в дальнейшем – 1 раз в месяц [16].

- Всем пациентам при подозрении на АА, а также всем пациентам с выявленной АА 1 раз в неделю до достижения гематологического ответа, в дальнейшем – 1 раз в месяц **рекомендуется** анализ крови биохимический общетерапевтический (мочевина, креатинин, билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), натрий, калий, кальций) для оценки общего состояния пациента, функций органов и систем, а также для контроля за осложнениями ИСТ [17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам при подозрении на АА, а также получающим заместительную терапию эритроцитной массой **рекомендуется** анализ показателей феррокинетики

(исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня ферритина в крови) для оценки степени перегрузки железом [1,18].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам при диагностике АА **рекомендуется** проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы свертывания) (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), определение протромбинового времени, фибриноген) с целью оценки наличия коагулологических нарушений для определения тактики сопроводительной терапии [16,17,19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам при подозрении на АА либо с впервые установленным АА, если не выполнялось ранее, **рекомендуется** определение основных групп по системе АВ0; определение антигена D системы Резус (резус-фактор); определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, k и определение антиэритроцитарных антител с целью подбора трансфузионных сред и минимизации трансфузионных реакций [16,17,19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: учитывая высокую частоту трансфузий и развивающуюся аллосенсибилизацию к донорским компонентам крови, проведение трансфузий эритроцитарной массы должно проводиться с учетом фенотипа эритроцитов

2.5 Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам при диагностике АА **рекомендуется** выполнить рентгенографию грудной клетки в прямой проекции, УЗ-исследование органов брюшной полости (печень, селезенка и лимфатические узлы) и почек, органов малого таза у девочек с целью исключения сопутствующей патологии [16,17,19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентам с АА и получающим ИСТ с подозрением на инфекционные осложнения ИСТ **рекомендуется** КТ органов грудной клетки с целью определения инфекционного поражения легких [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Всем пациентам при диагностике АА **рекомендуется** проба с диэпоксиданом для исключения анемии Фанкони [12,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Всем пациентам при диагностике АА, а также их сиблингам **рекомендуется** HLA ДНК-типирование по низкому разрешению по 6 аллелям локусов A,B и DRB1 с консультацией в трансплантационном центре с целью выбора метода лечения и поиска потенциального донора КМ [22].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

2.5 Другие диагностические исследования

- Всем пациентам при диагностике АА, а также каждые 12-24 месяца после достижения гематологического ответа **рекомендуется** получение цитологического препарата костного мозга путем пункции передних или задних гребней подвздошных костей, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) для оценки клеточного состава костномозгового кроветворения и выполнение цитогенетического исследования – с целью прогнозирования трансформации в гемобластоз [12,15,23,24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при АА пунктат КМ малоклеточный, определяется относительный лимфоцитоз, отсутствуют мегакариоциты. Пункция грудины у детей запрещена.

- Всем пациентам при диагностике АА **рекомендуется** стандартное цитогенетическое исследование (кариотип) клеток КМ и FISH исследование на наличие моносомии 7 для дифференциальной диагностики с МДС [25–27].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: выявление в дебюте панцитопении клональных aberrаций, характерных для МДС, не исключает диагноз приобретенной АА, может носить транзиторный характер и не является противопоказанием к ИСТ.

- Всем детям, а также пациентам с семейным анамнезом гематологической патологии (лейкемии, тромбоцитопении, апластические анемии) и с дебютом с нетяжелой, медленно прогрессирующей цитопении **рекомендуется** выполнение теста на гиперчувствительность к кластогенным агентам (проба с дизпоксиданом) и, по возможности, молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом на анемию Фанкони, врожденный дискератоз, мутацию гена RUNX1 для дифференциальной диагностики с врожденными формами костномозговой недостаточности [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: выполнение FISH-исследования необходимо с зондами, наиболее характерными для МДС (для определения аномалий 7 хромосомы), несмотря на отсутствие цитогенетических aberrаций или митозов при стандартном цитогенетическом исследовании.

- Всем пациенткам с начавшимися менструациями при диагностике АА **рекомендуется** консультация врача-акушера-гинеколога для исключения сопутствующей патологии и решения вопроса о назначении гормональных препаратов для остановки менструального цикла и профилактики маточных кровотечений [12,16,19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентам при диагностике АА при наличии геморрагического синдрома и/или любых нарушениях зрения **рекомендуется** консультация врача-офтальмолога для исключения внутриглазного кровоизлияния [12,16,19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентам при диагностике АА при наличии инфекционных, геморрагических и иных осложнений со стороны ЛОР-органов **рекомендуется** консультация врача-оториноларинголога для диагностики сопутствующей патологии [12,16,19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

*Современная стратегия лечения детей с АА включает трансплантацию аллогенных гемопоэтических клеток (костного мозга или мобилизованных колониестимулирующими факторами (L03AA по АТХ классификации), Г-КСФ) гемопоэтических предшественников периферической крови) от HLA-геноидентичного донора или комбинированную ИСТ, включающая два основных, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием без сопутствующей миелотоксичности препарата: иммуноглобулин антиtimoцитарный** (АТГ**) и #циклоспорин (#ЦсА**) [28–31].*

HLA-типирование пациентов с АА и сиблингов должно проводиться сразу после установления диагноза. При наличии родственного полностью совместимого донора должна быть проведена консультация пациентов с АА в трансплантационном центре.

*Кроме того, патогенетическая терапия пациентов с АА может включать помимо препаратов с иммуносупрессивным действием (АТГ**, #ЦсА**) лекарственные препараты, направленные на активацию пролиферации клеток-предшественниц кроветворения – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и стимулятор рецептора тромбопоэтина элтромбопаг. Клиническое использование элтромбопага** может сопровождаться моно-, би-, трехлинейным гематологическим ответом пациентов с рефрактерной АА, а его применение в программах комбинированной терапии пациентов с АА достоверно повышает частоту достижения полного ответа и общую выживаемость пациентов [32]. Программа лечения может включать хелаторную терапию. Заместительная гемотрансфузионная терапия эритроцитарная масса и концентратом тромбоцитов является основополагающим звеном, обеспечивающим безопасность пациента до восстановления гемопоэза. [15,16,33]. Спленэктомия у детей с АА не показана.*

Информация о проведении аллоТТСК у детей с АА представлена в приложении А3.1.

3.1 Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток от HLA-геноидентичного донора

- Всем детям с АА, имеющим HLA-геноидентичного (совместимого по 9/10 или 10/10 аллелям - A,B,C, DRB1, DQB1) донора, **рекомендуется** аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (см. приложение А3.1) [28–31,34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: трансплантация должна выполняться в стерильном боксе с НЕРА-фильтрованным воздухом под позитивным давлением. Смена стерильного постельного белья производится не реже одного раза в сутки или чаще, в случае его загрязнения. Пациент получает низкобактериальную пищу – т. е. тщательно кулинарно обработанную, с исключением сырых овощей и фруктов, сырокопченостей, конфет, чипсов, «живых» йогуртов и других кисломолочных продуктов, содержащих живые бактерии, дрожжевого хлеба.

Предпочтительна трансплантация костного мозга, а не Г-КСФ мобилизованных гемопоэтических предшественников периферической крови [35]. Использование последних возможно при отказе донора/законных представителей и при значительном превышении веса тела реципиента веса тела донора.

- Всем детям с АА после алло-ТГСК рекомендуется после восстановления кроветворения после алло-ТГСК выполнение анализа на химеризм на день +30 от трансплантации. В дальнейшем исследование химеризма необходимо при ухудшении функции трансплантата – т. е. повторном, развитии анемии и/или гранулоцитопении и/или тромбоцитопении, не связанных с частыми причинами дисфункции трансплантата (реактивация латентной цитомегаловирусной инфекции и лечение ганцикловиром) [19,22,34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем детям с АА в посттрансплантационном периоде не рекомендуется плановое использование Г-КСФ [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при развитии неконтролируемой антибиотиками бактериальной инфекции, любой грибковой инфекции, или при наличии неполностью купированных инфекционных осложнений на момент начала режима кондиционирования возможно назначение Г-КСФ со дня +5 от проведения трансплантации в дозе 5 мкг/кг веса тела ежедневно подкожно или внутривенно.

- Всем детям с АА после восстановления кроветворения после алло-ТГСК рекомендуется выполнение анализа на химеризм на день +30 от трансплантации. В

дальнейшем исследование химеризма необходимо при ухудшении функции трансплантата [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.2 Комбинированная иммуносупрессивная терапия в качестве первой линии патогенетической терапии АА

- Всем детям с АА, не имеющим HLA-геноидентичного донора или при наличии у донора противопоказаний к донации **рекомендуется** комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) лошадиным #АТГ** в дозе 40 мг/кг в сутки в течение 4 дней [34,36].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- Всем детям с АА, которым проводится курс ИСТ, **рекомендуется** проведение профилактики инвазивного аспергиллеза и мукормикоза, позаконазолом** [37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: прием позаконазола** продолжается до повышения гранулоцитов выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$, Профилактическое назначение ко-тримоксазола [Сульфаметоксазол+Триметоприм]**, учитывая крайнюю редкость пневмоцистной пневмонии у реципиентов ИСТ, не рекомендуется.

- Всем детям с АА, которым проводится курс ИСТ, **рекомендуется** проведение профилактики реактивации герпес-вирусных инфекций ацикловиром** [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: прием ацикловира** продолжается в течение 6 недель от первого дня АТГ**.

- Всем детям с АА, которым проводится курс ИСТ, **рекомендуется** длительная терапия #циклоспорином** (#ЦсА**). #ЦсА** назначается через 1-3 недели после начала курса лошадиным АТГ** или после спленэктомии. Начальная доза препарата — 5 мг/кг в сутки. В дальнейшем суточная доза изменяется в зависимости от индивидуальной фармакокинетики и индивидуальной переносимости препарата.

Целевая резидуальная (то есть взятая перед приемом) концентрация #ЦсА** в цельной крови должна составлять 150-300 нг/мл. При полном отсутствии гематологического ответа (180-200 дней от начала первого курса АТГ**; 90 дней после второго курса АТГ**) #ЦсА** отменяется до проведения трансплантации гемопоэтических клеток. При достижении любого гематологического ответа #ЦсА** продолжается в течение не менее 18 месяцев и не менее 6 месяцев от достижения плато гематологического ответа. При достижении стабильного наилучшего ответа, общей длительности терапии не менее 18 месяцев и отсутствии роста показателей крови в течение 6 месяцев #ЦсА** снижается по 5% от дозы каждые 2 недели. Всего полная отмена препарата занимает 40 недель. [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При развитии почечной токсичности (повышение мочевины и креатинина), неконтролируемой двумя препаратами артериальной гипертензии и печеночной токсичности #ЦсА** останавливается полностью, независимо от дозы и концентрации в крови. После полного купирования токсичности #ЦсА** возобновляется в суточной дозе, равной $\frac{1}{2}$ дозы на которой развилась токсичность. При повышении уровня #ЦсА** в цельной крови выше 350 нг/мл проводится снижение суточной дозы #ЦсА** для вхождения в терапевтических коридор. Средняя суточная доза #ЦсА** на протяжении курса лечения определяется переносимостью и уровнем достигнутой концентрации. Не рекомендуется пытаться повышать дозу #ЦсА** до терапевтической при плохой переносимости. Если достижение концентрации в рамках «терапевтического коридора» невозможно следует удовлетвориться максимально переносимой дозой препарата.

- Всем детям с АА во время проведения курса ИСТ, не рекомендуется назначение Г-КСФ [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам, начавшим курс АТГ** с неполностью купированной бактериальной или грибковой инфекцией или развернувшим такую инфекцию рекомендуется после завершения курса АТГ** назначение Г-КСФ [19,38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: при отсутствии повышения гранулоцитов выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 42 дней Г-КСФ отменяется. При повышении гранулоцитов выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ дальнейшие ритм введения и дозировка Г-КСФ подбирается индивидуально с целью поддержания гранулоцитов выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ в каждый из дней терапии.

- Пациентам с АА и наличием посттрансфузионной перегрузки железом рекомендуется применение хелаторной терапии деферазироксом** (противопоказан пациентам в возрасте до 2 лет) в начальной дозе 10 мг/кг/сутки, с дальнейшим постепенным увеличением дозы до 30 мг/кг/сутки при отсутствии признаков токсичности препарата [39].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: перегрузка железом должна быть подтверждена МРТ в режиме T2*. При совместном применении #ЦсА** и деферазирока** высока вероятность развития нарушений функции почек в связи с чем требуется регулярный мониторинг показателей креатинина и мочевины.

3.3 Терапия рефрактерных форм и рецидивов АА

- Пациентам с рефрактерной АА рекомендуется проведение терапии #эльтромбопагом** в возрастных дозировках (см. инструкцию по применению лекарственного препарата, раздел «Первая линия терапии тяжелой апластической анемии») в течение 6 месяцев и более при достижении гематологического ответа [40,41].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: начало терапии #эльтромбопагом** возможно совместно с началом второго курса АТГ** или при отсутствии эффекта от проведенных 2х курсов комбинированной ИСТ лошадиным АТГ** в сочетании с #ЦсА** и отсутствии возможности проведения алло-ТКМ от альтернативного донора. Также терапия эльтромбопагом возможна как при сохранении одоростковой цитопении (тромбоцитопении), так и панцитопении для улучшения полученных результатов лечения.

- Пациентам с рефрактерной АА рекомендуется проведение повторного курса терапии лошадиным АТГ** через 3-6 месяцев при отсутствии эффективности после

1-го курса. В некоторых случаях может быть обсужден вопрос о возможности проведения сочетанной терапии с элтромбопагом** в первой линии [19,34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: в настоящее время для повторного курса терапией выбора является также лошадиный АТГ**. Альтернативой является кроличий АТГ** в курсовой дозе 17,5 мг/кг вводимой за 5 дней.

- Пациентам с констатированной рефрактерностью к 1-му курсу терапии АТГ** **рекомендуется** консультация в трансплантационном центре с целью оценки возможности проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток крови или костного мозга от неродственного или гаплоидентичного донора [22,34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с «зависимостью от #циклоспорина**» (усугублением цитопении/рецидивом на фоне постепенного снижения дозы или сразу после полной отмены) **рекомендуется** возобновление терапии #ЦсА** в прежней дозе (см. раздел 3.2 «Комбинированная иммуносупрессивная терапия в качестве первой линии патогенетической терапии АА» данных рекомендаций) даже при отсутствии трансфузионной зависимости [42].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: при отсутствии эффекта через 2-3 месяца – обсуждение вопроса о проведении курса АТГ**.

- Пациентам при развитии рецидива АА **рекомендуется** проведение повторного курса лошадиного АТГ** в прежнем режиме дозирования [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с АА **не рекомендуется** проведение терапии кортикостероидами системного действия [12,16].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: терапия глюкокортикоидными гормонами не является патогенетической для АА. Применение глюкокортикоидных гормонов целесообразно лишь для профилактики ранних (анафилаксия, лихорадка, ознобы, сыпь) и поздних осложнений (сывороточная болезнь) терапии АТГ** в течение 14-21 дня от начала курса АТГ**.

- Пациентам с АА при наличии показаний **рекомендуется** проведение заместительной трансфузионной терапии компонентами крови [12,16,33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: лечение лошадиным АТГ** и #ЦсА** невозможны без современной заместительной трансфузионной терапии компонентами крови. В первую очередь это касается использования эритроцитной массы и тромбоконцентрата, алгоритм применения которых определяется тяжестью течения болезни, то есть выраженностью анемического и геморрагического синдромов и этапом терапии.

Для купирования анемического синдрома при АА должна использоваться эритроцитная масса, очищенная от лейкоцитов и тромбоцитов, с учетом фенотипа эритроцитов донора и реципиента. Для однократного переливания донорских тромбоцитов используют следующий расчет 1 доза тромбоконцентрата ($0,5-0,7 \times 10^{11}$ тромбоцитов) на 10 кг массы пациента, полученного от одного донора. Трансфузии проводят перед каждым введением АТГ**, далее – в зависимости от числа тромбоцитов в крови, наличия и тяжести геморрагического синдрома.

**4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение,
медицинские показания и противопоказания к применению методов
медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании
природных лечебных факторов**

Специальных методов реабилитации при АА не существует.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Методов профилактики АА в настоящее время не существует.

- Пациентам с АА **рекомендуется** диспансерное наблюдение у врача-гематолога для ранней диагностики рецидивов и своевременного начала их лечения [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: частота наблюдения пациентов с АА после завершения лечения не регламентирована. В течение первого года после завершения лечения пациент должен наблюдаться у гематолога не реже 1 раза в 3 месяца. Далее частота наблюдения устанавливается гематологом индивидуально, в зависимости от общего состояния и самочувствия пациента, осложнений проведенной терапии, достигнутого ответа на терапию, но не должна быть реже 1 раза в год. При диспансерном наблюдении, кроме осмотра пациента и сбора анамнеза и жалоб, необходимо выполнять общий (клинический) анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы. Остальные методы обследования могут применяться на усмотрение гематолога при наличии показаний.

Следует учесть, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

- 1) Проведение курса терапии АТГ**;
- 2) Проведение трансплантации костного мозга;
- 3) Профилактические трансфузии донорских компонентов крови;
- 4) Обследование пациента, в том числе включающее биопсии и инвазивные вмешательства, в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно;
- 5) Плановое хирургическое вмешательство.

Показания для экстренной госпитализации:

- 1) Развитие инфекционных и/или геморрагических осложнений;
- 2) Глубокая тромбоцитопения и/или анемия, требующие экстренных заместительных трансфузий.

Показания к выписке пациента из стационара:

- 1) После проведенного курса АТГ** или трансплантации костного мозга – наблюдение в амбулаторном режиме или в режиме стационара кратковременного лечения;
- 2) Купирование геморрагических и/или инфекционных осложнений в полном объеме;
- 3) Выполненный комплекс диагностических и лечебных мероприятий.

**7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на
исход заболевания или состояния)**

Нет

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Пациенту с подозрением на апластическую анемию выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	Да/нет
2.	Пациенту с установленной апластической анемией выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый 2 раза в неделю до достижения ответа на лечение, далее 1 раз в месяц	Да/нет
3.	Пациенту с подозрением на апластическую анемию выполнено получение цитологического препарата костного мозга путем пункции передних или задних гребней подвздошных костей, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)	Да/нет
4.	Пациенту с подозрением на апластическую анемию выполнено цитогенетическое исследование клеток костного мозга	Да/нет
5.	Пациенту с установленной апластической анемией, не кандидату на трансплантацию костного мозга, без противопоказаний против иммуносупрессивной терапии проведена комбинированная иммуносупрессивная терапия	Да/нет
6.	Пациенту с установленной апластической анемией до начала терапии и его сиблингам выполнено HLA-типирование	Да/нет

Список литературы

1. Isidori A. et al. Iron toxicity - Its effect on the bone marrow. // *Blood Rev.* England, 2018. Vol. 32, № 6. P. 473–479.
2. Marsh J.C.W., Kulasekararaj A.G. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? // *Blood.* 2013. Vol. 122, № 22. P. 3561–3567.
3. Frickhofen N. et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-Year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia // *Blood.* 2003. Vol. 101, № 4. P. 1236–1242.
4. Kulasekararaj A.G. et al. Somatic mutations identify a subgroup of aplastic anemia patients who progress to myelodysplastic syndrome // *Blood.* 2014. Vol. 124, № 17. P. 2698–2704.
5. Afable M.G., Tiu R. V, Maciejewski J.P. Clonal Evolution in Aplastic Anemia // *Hematology.* 2011. № 1. P. 90–95.
6. Pu J.J. et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients presenting as aplastic anemia // *Eur. J. Haematol.* 2011. Vol. 87, № 1. P. 37–45.
7. Socié G. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors // *Lancet.* 1996. Vol. 348, № 9027. P. 573–577.
8. Kulagin A. et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: Results of two-centre prospective study // *Br. J. Haematol.* 2014. Vol. 164, № 4. P. 546–554.
9. Li Y. et al. Long-term follow-up of clonal evolutions in 802 aplastic anemia patients: A single-center experience // *Ann. Hematol.* 2011. Vol. 90, № 5. P. 529–537.
10. Кулагин А.Д. et al. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // *Онкогематология.* 2014. Vol. 2. P. 20–28.
11. Kaufman D.W. et al. Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia // *Am. J. Hematol.* 2006.
12. Killick S.B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. // *Br. J. Haematol.* England, 2016. Vol. 172, № 2. P. 187–207.
13. Dokal I. Dyskeratosis congenita. // *Hematology.* 2011. Vol. 2011. P. 480–486.
14. Soulier J. Fanconi anemia. // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2011. Vol. 2011. P. 492–497.
15. Marsh J.C.W. et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia // *Br. J. Haematol.* 2009. Vol. 147, № 1. P. 43–70.
16. Михайлова Е.А., Савченко В.Г. Протокол программного лечения больных

апластической анемией: комбинированная иммуносупрессивная терапия // Программное лечение заболеваний системы крови / ed. В.Г.Савченко. Москва: Практика, 2012. P. 135–150.

17. Peslak S.A., Olson T., Babushok D. V. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia // Current Treatment Options in Oncology. Springer New York LLC, 2017. Vol. 18, № 12.
18. Nielsen P. et al. Iron Stores in Patients with Myelodysplasia and Aplastic Anemia. // Blood. 2006. Vol. 108, № 11. P. 3726–3726.
19. Детская гематология. Клинические рекомендации / ed. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковская Е.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 p.
20. Zar H.J., Andronikou S., Nicol M.P. Advances in the diagnosis of pneumonia in children // BMJ. British Medical Journal Publishing Group, 2017. Vol. 358.
21. Alter B.P. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. // Hematology. 2007. P. 29–39.
22. de Latour R.P., Risitano A.M., Dufour C. Severe Aplastic Anemia and PNH // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 579–587.
23. Barone A. et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP) // Blood Cells, Mol. Dis. Elsevier B.V., 2015. Vol. 55, № 1. P. 40–47.
24. Frisch B., Lewis S.M. The bone marrow in aplastic anaemia: diagnostic and prognostic features // J. Clin. Pathol. 1974. Vol. 27, № 3. P. 231–241.
25. Maciejewski J.P., Mufti G.J. Whole genome scanning as a cytogenetic tool in hematologic malignancies // Blood. 2008. Vol. 112, № 4. P. 965–974.
26. Maciejewski J.P. et al. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia // Blood. 2002. Vol. 99, № 9. P. 3129–3135.
27. Gupta V. et al. Clinical relevance of cytogenetic abnormalities at diagnosis of acquired aplastic anaemia in adults // Br. J. Haematol. 2006. Vol. 134, № 1. P. 95–99.
28. Михайлова Е.А. et al. Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: повторные курсы антитимоцитарного глобулина // ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ. 2014. Vol. 59, № 4. P. 11–18.
29. Young N.S., Bacigalupo A., Marsh J.C.W. Aplastic Anemia: Pathophysiology and Treatment // Biol. Blood Marrow Transplant. 2010. Vol. 16, № 1. P. S119–S125.
30. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia // Blood. 2017. Vol. 129, № 11. P.

1428–1436.

31. Scheinberg P., Young N.S. How I treat acquired aplastic anemia. // *Blood*. 2012. Vol. 120, № 6. P. 1185–1196.
32. Desmond R. et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug // *Blood*. 2014. Vol. 123, № 12. P. 1818–1825.
33. Kelsey P. et al. Guidelines for the use of platelet transfusions // *Br. J. Haematol*. 2003. Vol. 122, № 1. P. 10–23.
34. Hartung H.D., Olson T.S., Bessler M. Acquired Aplastic Anemia in Children // *Pediatr. Clin. North Am.* NIH Public Access, 2013. Vol. 60, № 6. P. 1311.
35. Bacigalupo A. et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: Survival advantage for bone marrow in all age groups // *Haematologica*. *Haematologica*, 2012. Vol. 97, № 8. P. 1142–1148.
36. Scheinberg P. et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 365, № 5. P. 430–438.
37. Chen M. et al. Posaconazole as primary prevention of fungal infection in intensive immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2018. Vol. 39, № 2. P. 128–131.
38. Valdez J.M. et al. Infections in patients with aplastic anemia // *Semin. Hematol. Semin Hematol*, 2009. Vol. 46, № 3. P. 269–276.
39. Lee J.W. et al. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: A subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 14. P. 2448–2454.
40. Hong Y. et al. Efficacy and Safety of Eltrombopag for Aplastic Anemia: A Systematic Review and Meta-analysis. // *Clin. Drug Investig*. 2019. Vol. 39, № 2. P. 141–156.
41. Filippidou M. et al. Longitudinal evaluation of eltrombopag in paediatric acquired severe aplastic anaemia // *Br. J. Haematol.* John Wiley & Sons, Ltd, 2020. Vol. 190, № 3. P. e157–e159.
42. Богачева Н.Ю., Шнейдер М.М., Масчан А.А. “Циклоспориновая зависимость” при лечении тяжелой апластической анемии у детей // *Гематология и трансфузиология*. 1996. Vol. 41, № 2. P. 18–21.
43. Ayuk F., Balduzzi A. Donor Selection for Adults and Pediatrics // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 87–99.

44. Carreras E., Rambaldi A. Evaluation and Counseling of Candidates // EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 77–87.
45. Confer D.L., Miller J.P., Chell J.W. Bone Marrow and Peripheral Blood Cell Donors and Donor Registries // Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2016. Vol. 1–2. P. 423–432.
46. Witt V., Peters C. Collection of HSC in Children // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 123–127.
47. Gorin N.C. Bone Marrow Harvesting for HSCT // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 109–117.
48. Hübel K. Mobilization and Collection of HSC // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 117–123.
49. Querol S., Rocha V. Procurement and Management of Cord Blood // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 131–137.
50. Wuchter P. Processing, Cryopreserving and Controlling the Quality of HSCs // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 127–131.
51. Schumm M., Lang P., Handgretinger R. Graft Manipulation // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 137–143.
52. Nagler A., Shimoni A. Conditioning // The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 99–109.
53. Danylesko I., Shimoni A., Nagler A. Treosulfan-based conditioning before hematopoietic SCT: more than a BU look-alike // Bone Marrow Transplant. 2012 471. Nature Publishing Group, 2011. Vol. 47, № 1. P. 5–14.
54. Ruutu T. How to use busulfan in conditioning for allogeneic transplantation // Cell. Ther. Transplant. Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf, 2018. Vol. 7, № 1. P. 18–20.
55. Langenhorst J.B. et al. Population Pharmacokinetics of Fludarabine in Children and Adults during Conditioning Prior to Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation // Clin.

- Pharmacokinet. Springer, 2019. Vol. 58, № 5. P. 627.
56. Yoshida N. et al. Conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs. fludarabine/cyclophosphamide // *Bone Marrow Transplant.* 2020 557. Nature Publishing Group, 2020. Vol. 55, № 7. P. 1272–1281.
 57. Penack O. et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation // *The Lancet Haematology.* Elsevier Ltd, 2020. Vol. 7, № 2. P. e157–e167.
 58. Michonneau D., Socié G. GVHD Prophylaxis (Immunosuppression) // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 177–183.
 59. Watanabe N. et al. Relationship between tacrolimus blood concentrations and clinical outcome during the first 4 weeks after SCT in children // *Bone Marrow Transplant.* 2010 457. Nature Publishing Group, 2009. Vol. 45, № 7. P. 1161–1166.
 60. Jacoby E. et al. Single agent post-transplantation cyclophosphamide as GVHD prophylaxis after HLA-matched related BMT for pediatric and young adult patients with hematologic malignancies // *Biol. Blood Marrow Transplant.* NIH Public Access, 2016. Vol. 22, № 1. P. 112.
 61. Baron F. et al. Anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prevention in the setting of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation // *Haematologica.* Ferrata Storti Foundation, 2017. Vol. 102, № 2. P. 224.
 62. Koreth J. et al. Bortezomib-based immunosuppression after reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation: randomized phase II results // *Haematologica.* Ferrata Storti Foundation, 2018. Vol. 103, № 3. P. 522–530.
 63. Wertheimer T. et al. Abatacept as salvage therapy in chronic graft-versus-host disease—a retrospective analysis // *Ann. Hematol.* 2021. Vol. 100, № 3. P. 779–787.
 64. Drobyski W.R. et al. Tocilizumab for the Treatment of Steroid Refractory Graft-versus-Host Disease // *Biol. Blood Marrow Transplant.* Elsevier, 2011. Vol. 17, № 12. P. 1862–1868.
 65. Abouelnasr A. et al. Defining the Role of Sirolimus in the Management of Graft-versus-Host Disease: From Prophylaxis to Treatment // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2013. Vol. 19. P. 12–21.

66. Schäfer H. et al. A prospective single-center study on CNI-free GVHD prophylaxis with everolimus plus mycophenolate mofetil in allogeneic HCT // *Ann. Hematol.* 2021 1008. Springer, 2021. Vol. 100, № 8. P. 2095–2103.
67. Malard F. et al. Rituximab-based first-line treatment of cGVHD after allogeneic SCT: results of a phase 2 study // *Blood. Content Repository Only!*, 2017. Vol. 130, № 20. P. 2186–2195.
68. Cutler C., Antin J.H. Manifestations and Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease // *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2016. Vol. 2–2. P. 1012–1025.
69. Toubai T., Magenau J. Immunopathology and biology-based treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease // *Blood. American Society of Hematology*, 2020. Vol. 136, № 4. P. 429–440.
70. Martin P.J. How I treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease // *Blood. American Society of Hematology*, 2020. Vol. 135, № 19. P. 1630–1638.
71. Nassar A. et al. Methotrexate for the Treatment of Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *J. Transplant. Hindawi Limited*, 2014. Vol. 2014. P. 1–10.
72. Kawashima N. et al. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan // *Int. J. Hematol.* 2019 1094. Springer, 2019. Vol. 109, № 4. P. 491–498.
73. Khandelwal P. et al. The successful use of alemtuzumab for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease in pediatric patients // *Pediatr. Transplant. Pediatr Transplant*, 2014. Vol. 18, № 1. P. 94–102.
74. Vicent M.G. et al. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: Clinical and immunological results // *Am. J. Hematol. John Wiley & Sons, Ltd*, 2019. Vol. 94, № 3. P. 319–326.
75. Faraci M. et al. Etanercept as Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric Patients // *Biol. Blood Marrow Transplant. Elsevier*, 2019. Vol. 25, № 4. P. 743–748.
76. Sleight B.S. et al. Infliximab for GVHD therapy in children // *Bone Marrow Transplant.* 2007 405. Nature Publishing Group, 2007. Vol. 40, № 5. P. 473–480.
77. Albert M.H. et al. Oral graft vs. host disease in children - Treatment with topical tacrolimus ointment // *Pediatr. Transplant. Pediatr Transplant*, 2007. Vol. 11, № 3. P. 306–309.

78. Zangrilli A. et al. Treatment of disfiguring chronic graft versus host disease in a child with topical pimecrolimus // *Pediatr. Int. Pediatr Int*, 2010. Vol. 52, № 3. P. e161-3.
79. Baird K. et al. Imatinib Mesylate for the Treatment of Steroid-Refractory Sclerotic-Type Cutaneous Chronic Graft-versus-Host Disease // *Biol. Blood Marrow Transplant. Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. Vol. 21, № 6. P. 1083–1090.
80. Wolff D., Lawitschka A. Chronic Graft-Versus-Host Disease // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 331–347.
81. Filipovich A.H. 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 // *Biology of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant*, 2005. Vol. 11, № 12. P. 945–956.
82. Jagasia M.H. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report // *Biol. Blood Marrow Transplant. Elsevier Inc.*, 2015. Vol. 21, № 3. P. 389-401.e1.
83. Mikulska M. Infection Control and Isolation Procedures // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 189–197.
84. Mikulska M. Neutropenic Fever // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 259–265.
85. Ljungman P., Styczynski J., Einsele H. Viral Infections // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 281–291.
86. Maertens J.A. Invasive Fungal Infections // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 273–281.
87. Groll A.H. et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation // *The Lancet Oncology. Lancet Publishing Group*, 2014. Vol. 15, № 8.
88. Cesaro S. Haemorrhagic Cystitis and Renal Dysfunction // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E.

- et al. Springer, 2019. P. 387–393.
89. Carreras E., Diaz-Ricart M. Early Complications of Endothelial Origin // *EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 315–323.
 90. Mahadeo K.M. et al. Diagnosis, grading, and treatment recommendations for children, adolescents, and young adults with sinusoidal obstructive syndrome: an international expert position statement // *The Lancet Haematology*. Elsevier Ltd, 2020. Vol. 7, № 1. P. e61–e72.
 91. Sung L. et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation // *BMJ Supportive and Palliative Care*. BMJ Publishing Group, 2017. Vol. 7, № 1. P. 7–16.
 92. Ghali M.G.Z. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric patients: pathophysiology, diagnosis, and management // *Leukemia and Lymphoma*. Taylor and Francis Ltd, 2019. Vol. 60, № 10. P. 2365–2372.
 93. Cooke K.R. Acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation: From the clinic, to the bench and back again // *Pediatr. Transplant*. John Wiley & Sons, Ltd, 2005. Vol. 9, № SUPPL. 7. P. 25–36.
 94. Jodele S. et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy // *Transfusion and Apheresis Science*. Elsevier Ltd, 2016. Vol. 54, № 2. P. 181–190.
 95. Baumgartner A., Schuetz P. Nutritional Support // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 171–177.
 96. Schrezenmeier H. et al. Transfusion Support // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 163–171.
 97. Bahar B., Tormey C.A. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease with blood product irradiation the past, present, and future // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. College of American Pathologists, 2018. Vol. 142, № 5. P. 662–667.
 98. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // *Am. J. Clin. Oncol*. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. **Масчан А.А.**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева МЗ РФ, Российская Ассоциация Детских Гематологов/Онкологов.
2. **Новичкова Г.А.**, д.м.н., генеральный директор НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева МЗ РФ, Российская Ассоциация Детских Гематологов/Онкологов.
3. **Кулагин А.Д.** д.м.н., заместитель главного врача по клинике ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Национальное гематологическое общество.
4. **Михайлова Е.А.** д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва, Национальное гематологическое общество.
5. **Горонкова О.В.**, научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Д.Рогачева МЗ РФ, Российская Ассоциация Детских Гематологов/Онкологов.
6. **Масчан М.А.**, д.м.н., зам. генерального директора ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член Национального общества детских гематологов и онкологов
7. **Балашов Д.Н.**, д.м.н., зав. отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
8. **Бронин Г.О.**, к.м.н., зав. отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»
9. **Вахонина Л.В.**, врач-детский онколог, ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург
10. **Диникина Ю.В.**, к.м.н., зав. отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
11. **Зубаровская Л.С.**, д.м.н., профессор, зам. директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии. гематологии и трансплантологии Клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

12. **Киргизов К.И.**, к.м.н., зам. директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ответственный секретарь Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО)
13. **Паина О.В.**, к.м.н., Клиника «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.
14. **Скоробогатова Е.В.**, д.м.н., зав. отделением трансплантации костного мозга Обособленного структурного подразделения Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
15. **Фечина Л.Г.**, к.м.н., зам. главного врача по онкологии и гематологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, главный детский онколог Свердловской области
16. **Шелихова Л.Н.**, к.м.н., зав. отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
17. **Стефанов Д.Н.**, научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
18. **Румянцев А.Г.**, д.м.н., академик РАН, президент ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, президент Национального общества детских гематологов и онкологов

Конфликт интересов: отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-детские онкологи-гематологи
2. Врачи-гематологи
3. Врачи-педиатры

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
-----	-------------

А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с приобретенной апластической анемией в возрасте от 0 до 18 лет.

1. Общие положения

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – медицинская технология, применяемая при лечении злокачественных болезней крови, неизлечимых иными (консервативными) методами. Принцип метода состоит в комбинированном воздействии на гемопоэтическую и лимфоидную систему, пораженные болезнью, которое складывается из 1) иммуно- и миелосупрессивного эффекта высокодозной химио- и лучевой терапии; 2) замещения кроветворной функции костного мозга донорскими гемопоэтическими стволовыми клетками; и 3) иммунологическом (аллоиммунном) воздействии со стороны донорских иммунокомпетентных клеток на резидуальный лимфогемопоэз реципиента.

ТГСК от аллогенного донора является стандартом терапии приобретенной апластической анемии (ПАА) высокого риска в первой линии терапии, а также рецидивов и рефрактерных форм ПАА.

2. Этапы ТГСК и клиническая периодизация

Процедура ТГСК состоит из следующих этапов (периодов):

1. Предтрансплантационное обследование донора и реципиента
2. Предтрансплантационная подготовка донора и реципиента
3. Кондиционирование реципиента
4. Заготовка и обработка трансплантата
5. Миелоинфузия (собственно трансплантация)
6. Иммуносупрессивная и сопроводительная терапия до миелореконституции (приживания трансплантата)
7. Иммуносупрессивная и сопроводительная терапия на раннем этапе после приживания (день 30 – 100)

8. Иммуносупрессивная и сопроводительная терапия на позднем этапе после приживления (день 100 – 365)

3. Выбор донора и источника ГСК [43]

С целью своевременного выбора донора всем пациентам с ПАА при установлении показаний к ТГСК выполняется тканевое (HLA) типирование пациента и потенциальных родственных доноров. Тактика типирования членов семьи определяется стратегией клиники в отношении использования доноров ГСК. Донором для пациента с ПАА может быть (в порядке снижения приоритета):

- a. Родственный полностью совместимый донор
- b. Родственный частично совместимый (гаплоидентичный) донор или Неродственный совместимый донор или неродственный частично совместимый донор с допустимой степенью несовместимости
- c. Неродственная пуповинная кровь

Источник ГСК выбирается исходя из технологической платформы ТГСК, реализуемой в клинике. Источником ТГСК может являться:

- Костный мозг (КМ)
- Стволовые клетки периферической крови (СКПК)
- Пуповинная кровь (ПК)

4. Обследование пациента перед ТГСК [44]

Обследование пациента перед ТГСК направлено на установление статуса основного заболевания, оценку коморбидности, функционального статуса, нутритивного статуса, инфекционного статуса, психологического статуса.

Методы клинической лабораторной диагностики, применяемые при обследовании пациента перед ТГСК:

- Общий (клинический) анализ крови развернутый
- Анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием следующих показателей: альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза, электролиты (K, Na, Mg, Ca), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, альфа-амилаза, панкреатическая

амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности

- Исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови
- Исследование кислотно-основного состояния и газов крови
- Иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основные)
- Исследование уровня иммуноглобулинов в крови
- Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование
- Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование
- Определение ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование
- Определение ДНК аденовируса (Human Adenovirus) в мазках со слизистой оболочки носоглотки/ротоглотки методом ПЦР
- Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность
- Определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор)
- Непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса), определение содержания антител к антигенам эритроцитов в крови, определение содержания антител к антигенам групп крови, определение холодовых антиэритроцитарных антител в крови
- Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)
- Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение международного нормализованного отношения (МНО)
- Определение активированного частичного тромбопластинового времени
- Определение тромбинового времени в крови
- Определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*) в крови
- Госпитальный скрининг: определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к ядерному антигену вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита С (Hepatitis C virus), молекулярно-биологическое исследование крови на *Treponema pallidum*, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency

- virus HIV 1) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови
- Определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование
 - Определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование
 - Иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии (*Clostridium difficile*)
 - Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний со слизистых оболочек/поверхности кожи
 - Общеклиническое исследование спинномозговой жидкости (ликвора): исследование физических свойств спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости
 - Общий (клинический) анализ мочи, микроскопическое исследование осадка мочи,
 - Определение белка в моче
 - Исследование уровня глюкозы в моче
 - Исследование уровня креатинина в моче
 - Исследование уровня мочевины в моче
 - Микробиологическое (культуральное) исследование на стерильность крови, спинномозговой жидкости, мочи, фрагментов медицинских устройств (ЦВК, имплант)
 - Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний в биологических жидкостях (экссудатах, трансудатах)
 - Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний в биоптатах
 - Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний в бронхоальвеолярном лаваже/мокроте
 - Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний в раневом отделяемом
 - Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний фекалий/ректального мазка
 - Исследование уровня кальция в моче

- Исследование уровня фосфора в моче
- Исследование уровня калия, натрия, кальция, хлора в моче
- Определение активности панкреатической амилазы в крови
- Исследование уровня тропонинов I, T в крови
- Исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга),
- Сортировка клеточных линий методом проточной цитофлуориметрии (исследование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии)
- Флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) (после гипотонической обработки клеток, на готовой суспензии клеток, на отпечатках и мазках) (1 ДНК-зонд)* (молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом)
- Дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула)
- Исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови
- Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови
- Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови
- Исследование уровня общего кортизола в крови
- Исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови
- Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови, исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови
- Исследование уровня общего эстрадиола в крови, исследование уровня общего тестостерона в крови
- Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови
- Определение антител класса M (IgM) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови
- Определение антител класса M (IgM) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа (Herpes simplex virus 1, 2) в крови

- Определение антител класса М (IgM) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к токсоплазме (Toxoplasma gondii) в крови
- Определение антител класса М (IgM) к токсоплазме (Toxoplasma gondii) в крови

Инструментальные методы, применяемые при обследовании пациента перед ТГСК:

- Прицельная рентгенография грудной клетки (2 проекции)
- Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием
- Спиральная компьютерная томография придаточных пазух носа
- Компьютерная томография органов грудной полости
- Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием под наркозом - 3Т (Тесла)
- Ультразвуковое исследование почек, надпочечников мочевого пузыря, органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка), забрюшинного пространства, малого таза
- Регистрация электрокардиограммы; расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных (дети 1-18 лет)
- Суточное мониторирование артериального давления
- Эргоспирометрия
- Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока
- Дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы
- Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)
- Спинномозговая пункция
- Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)
- Эзофагогастродуоденоскопия
- Колоноскопия
- Биопсия пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии
- Биопсия ободочной кишки эндоскопическая
- Биопсия прямой кишки с помощью видеоэндоскопических технологий

- Биопсия кожи
- Бронхоскопия диагностическая
- Электроэнцефалография с видеомониторингом
- Ортопантомография

Консультации врачей-специалистов в предтрансплантационном периоде:

- Врач-офтальмолог
- Врач-отоларинголог
- Врач-невролог
- Врач-стоматолог
- Психолог
- Врач-кардиолог
- Врач-пульмонолог
- Врач-эндокринолог
- Врач-акушер-гинеколог

5. Обследование донора перед ТГСК [45]

Обследование донора перед ТГСК выполняется в два этапа. Этап 1: обследование потенциального донора. Направлен на установление степени совместимости по антигенам HLA, выявление абсолютных противопоказаний к донации. Этап 2: обследование актуального донора. Направлен на объективную оценку состояния здоровья донора, инфекционного статуса, выявление относительных противопоказаний к донации, установление приоритетного метода заготовки ГСК.

Методы клинической лабораторной диагностики, применяемые при обследовании донора перед ТГСК:

- Общий (клинический) анализ крови развернутый
- Анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием следующих показателей: альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза, электролиты (K, Na)), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза, панкреатическая амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности

- Определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор)
- Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение международного нормализованного отношения (МНО)
- Определение активированного частичного тромбопластинового времени
- Определение тромбинового времени в крови
- Определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*) в крови
- Госпитальный скрининг: определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к ядерному антигену вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита С (Hepatitis C virus), молекулярно-биологическое исследование крови на *Treponema pallidum*, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови
- Определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование
- Определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование
- Общий (клинический) анализ мочи, микроскопическое исследование осадка мочи
- Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови
- Определение антител класса М (IgM) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови
- Определение антител класса М (IgM) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа (Herpes simplex virus 1, 2) в крови
- Определение антител класса М (IgM) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в крови

- Определение антител класса G (IgG) к токсоплазме (*Toxoplasma gondii*) в крови
- Определение антител класса M (IgM) к токсоплазме (*Toxoplasma gondii*) в крови

Инструментальные методы, применяемые при обследовании донора перед ТГСК:

- Прицельная рентгенография грудной клетки (2 проекции)
- наркозом - 3Т (Тесла)
- Ультразвуковое исследование почек, надпочечников мочевого пузыря, органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка), забрюшинного пространства, малого таза
- Регистрация электрокардиограммы; расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных
- Суточное мониторирование артериального давления
- Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока
- Дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы
- Эхокардиография
- Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)

6. Заготовка трансплантата [46]

Заготовка и обработка трансплантата ГСК включают мероприятия по извлечению ГСК донора и их последующую обработку, направленную на формирование оптимальных функциональных характеристик трансплантата. Этапами заготовки трансплантата являются:

- Подготовка донора
- Заготовка трансплантата
- Обработка трансплантата
- Контроль качества трансплантата
- Транспортировка и хранение трансплантата (при разобщении места и времени заготовки трансплантата и инфузии трансплантата)

Подготовка донора

Подготовка донора зависит от метода заготовки трансплантата и, соответственно, от избранного источника ГСК (КМ или СКПК).

При использовании в качестве источника ГСК костного мозга подготовка донора включает:

- Предоперационное обследование
- Обеспечение сосудистого доступа

При использовании в качестве источника ГСК подготовка донора включает:

- Фармакологическую мобилизацию ГСК в сосудистое русло. Целью фармакологической мобилизации ГСК является временное перемещение ГСК костного мозга в сосудистое русло с целью обеспечения возможности заготовки необходимого количества ГСК.
- Обеспечение сосудистого доступа

Заготовка трансплантата

Заготовка донорского КМ [47]

Заготовка донорского КМ выполняется в условиях операционного блока под общей или эпидуральной анестезией. Технически заготовка КМ представляет собой последовательные пункции в области верхней задней подвздошной ости и подвздошного гребня и аспирацию КМ. Целевой объем донорского КМ составляет 20 мл/кг массы тела реципиента и не должен превышать 20 мл/кг массы тела донора. Аспирированный КМ переносится в гепаринизированную емкость (пакет).

Медикаменты и средства медицинского применения, необходимые для заготовки КМ донора:

- Желатин** – раствор 4%
- Рокурония бромид**
- Севофлуран**
- Фентанил**
- Ропивакаин**
- Интубационная трубка
- Периферический венозный катетер
- Игла для аспирации костного мозга
- Шприц медицинский объем 10 мл, 5 мл, 2 мл
- Система для заготовки костного мозга (или система для забора компонентов крови)
- Система инфузионная

- Гепарин натрия**
- Декстроза + натрия цитрат
- Шовный материал
- Скальпель
- Пластырная повязка
- Перчатки стерильные
- Антисептики и дезинфицирующие средства для обработки операционного поля

Заготовка донорских СКПК [48]

Заготовка донорских СКПК выполняется в условиях отделения переливания крови или врачом-трансфузиологом отделения ТГСК. Технически заготовка донорских СКПК осуществляется методом аппаратного лейкоцитафереза на сепараторе клеток крови. Объем лейкоцитафереза определяется исходя из концентрации ГСК в крови в результате фармакологической мобилизации и составляет от 0.5 до 2 объемов циркулирующей крови (ОЦК).

Медикаменты и средства медицинского применения, необходимые для заготовки СКПК донора:

- Колонiestимулирующие факторы (группа L03AA по классификации АТХ)
- #Плериксафор 0,24 мг/кг/сут п/к
- Фистульные иглы 17G
- Периферический катетер 16G
- Центральный венозный катетер 7-12F
- Система Spectra Optia Collection Set (ref 10110, Terumo BCT) или Spectra Optia IDL Set (ref 10310, Terumo BCT)
- Декстроза + натрия цитрат
- Гепарин натрия**
- Эритроцитарная масса
- Системы для трансфузий крови
- Дискофикс (трёхходовой коннектор)
- Пустой стерильный мешок для компонентов крови

Заготовка ЛК [49]

Заготовка ПК выполняется в условиях родильного блока. Технически заготовка ПК осуществляется путем пункции пупочной вены пупочного канатика и сбора ПК в систему для заготовки (четырёхкамерный мешок с антикоагулянтом).

Обработка трансплантата ГСК [50]

Обработка трансплантата – набор технических манипуляций, направленных на изменение качественных и количественных параметров трансплантата ГСК с целью обеспечения оптимальных функциональных характеристик трансплантата с точки зрения эффективности и безопасности процедуры ТГСК. Обработка трансплантата выполняется на базе специализированной лаборатории в составе отделения переливания крови или отделения ТГСК. Основными типами обработки трансплантата являются [51]:

- Разделение трансплантата
- Редукция объема трансплантата
- Редукция (удаление) плазмы
- Редукция (удаление) эритроцитов
- Селекция ГСК (CD34 селекция)
- Избирательная деплеция лимфоцитов (ab Т деплеция, CD19 деплеция, CD45RA деплеция)
- Криоконсервация и разморозка

Выбор метода (комбинации методов) обработки трансплантата определяется исходными характеристиками пары донор-реципиент, источником ГСК и технологической платформой ТГСК, реализуемой в трансплантационном центре.

Контроль качества трансплантата

Трансплантат ГСК представляет собой взвесь ядросодержащих клеток донора, обогащенных ГСК. Перед введением трансплантата ГСК реципиенту обязательно выполняется контроль качества трансплантата.

Обязательными параметрами трансплантата ГСК, подлежащими контролю и регистрации, являются:

- Объем трансплантата
- Концентрация и абсолютное содержание ядросодержащих клеток
- Концентрация и абсолютное содержание CD34+ клеток (фракция, обогащенная ГСК)

Дополнительными параметрами трансплантата ГСК, подлежащими контролю и регистрации, являются

- Концентрация и абсолютное содержание субпопуляций лейкоцитов (в зависимости от избранного метода обработки трансплантата)
- Жизнеспособность CD34+ клеток (фракция, обогащенная ГСК)

Транспортировка и хранение трансплантата ГСК

Транспортировка и хранение трансплантата ГСК (или его части) необходимы в ситуации разобщения процедур заготовки, обработки и введения трансплантата во времени и пространстве. Транспортировка трансплантата ГСК может осуществляться в нативном виде и после криоконсервации. Транспортировка нативного трансплантата осуществляется в температурном режиме от +3 до +8°C с соблюдением холодовой цепи. Максимальный срок транспортировки и хранения (включая обработку) без криоконсервации составляет 72 часа от момента заготовки трансплантата ГСК. Транспортировка криоконсервированного трансплантата осуществляется в температурном режиме от -150 до -196°C с соблюдением холодовой цепи.

7. Режим кондиционирования [52]

Режим кондиционирования представляет собой программу высокодозной химиотерапии +/- лучевой терапии, целью которой является эрадикация опухоли (лейкемии), гемопозитической и иммунной системы реципиента, и создание, таким образом, условий, необходимых для приживания и функционирования донорского гемопоэза, формирования донорской иммунной системы и реакции трансплантат-против-лейкемии (РТПЛ). В состав режима кондиционирования включают химиопрепараты, обладающие выраженным иммуносупрессивным и/или миелосупрессивным эффектом. Набор препаратов, дозы и последовательность введения химиопрепаратов в составе режима кондиционирования могут варьировать. Как правило, в режиме кондиционирования используют высокие дозы химиопрепаратов, ассоциированные с высоким риском развития дозо-зависимых побочных эффектов. Выбор режима кондиционирования определяется технологической платформой ТГСК, реализуемой в трансплантационном центре, исходными характеристиками пары донор-реципиент.

Медикаменты, используемые в составе режима кондиционирования при ПАА (суммарная курсовая доза) [52]:

- #Треосульфан, 30-42 г/м² [53]
- #Бусульфан**, 8 мг/кг, пероральная форма [54]
- #Флударабин**, 100-180 мг/м² [55,56]
- Тиотепа, 3,38-8,10 мг/кг
- #Циклофосфамид**, 40-200 мг/кг [56]
- Тотальное облучение тела 2-6 Гр

8. Введение в РТПХ [57]

Реакция трансплантат-против-хозяина (РТПХ) – ключевое иммунологическое осложнение ТГСК. РТПХ – иммунопатологический процесс, в основе которого лежит распознавание донорскими иммунокомпетентными клетками антигенных различий между донором и реципиентом, формирование иммунного ответа и воспалительное повреждение органов и тканей реципиента. Выделяют 4 категории РТПХ 1) классическая острая РТПХ (оРТПХ); 2) поздняя острая РТПХ; 3) «синдром перекреста» острой и хронической РТПХ; 4) хроническая РТПХ (хРТПХ). Согласно Консенсусу ВОЗ две последние категории формируют широкую категорию хронической РТПХ.

- 1) Классическая оРТПХ: клинический синдром, развивающийся в интервале до 100 дня после ТГСК или инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ). В основе – острое воспалительное повреждение органов и их дисфункция. Классические органы-мишени: кожа, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), печень. Поражение кожи проявляется пятнисто-папулезной сыпью, эпидермолизом. Поражение ЖКТ – диарея, тошнота, рвота, гемоколит, илеус. Поражение печени – гепатит с преобладанием холестаза.
- 2) Поздняя оРТПХ: типичные клинические проявления оРТПХ, развившиеся после дня 100 после ТГСК или инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ). Часто наблюдается при отмене иммуносупрессивной терапии.
- 3) «Синдром перекреста» оРТПХ и хРТПХ: сочетание типичных клинических проявлений оРТПХ и хРТПХ, независимо от срока развития.
- 4) хРТПХ: хроническое иммуно-опосредованное повреждение органов и тканей, в основе которого лежит нарушение формирования иммунологической толерантности. Гистопатологически характерен исход в фиброз.

К основным факторам риска развития РТПХ относятся: различия в HLA-совместимости донора и реципиента (при классическом подходе к профилактике РТПХ), донор женского пола у реципиента мужского пола, использование СКПК в качестве источника трансплантата, аллоиммунизация донора (беременности, гемотрансфузии в анамнезе), предлеченность пациента, миелоаблативное кондиционирование, наличие цитомегаловирусной инфекции.

9. Профилактика РТПХ

Целью профилактики РТПХ является предотвращение развития РТПХ в целом и в особенности тяжелых, угрожающих жизни и инвалидизирующих форм РТПХ. Профилактика РТПХ может быть основана на целенаправленном удалении эффекторов РТПХ из трансплантата ГСК *ex vivo* (см. раздел Заготовка трансплантата) и на фармакологическом воздействии на реципиента. Список препаратов, применяющихся в профилактике РТПХ представлен ниже [58]. Препараты группируют в схемы профилактики РТПХ, выбор схемы определяется риском развития РТПХ в паре донор-реципиент и технологической платформой ТГСК, реализуемой в трансплантационном центре.

- #Циклоспорин**, 3 мг/кг/сут
- #Метотрексат**, 10-15 мг/м²/сут
- #Такролимус**, 0,02-0,03 мг/кг/сут [59]
- #Микофенолата мофетил**, 30 мг/кг/сут
- #Циклофосфамид**, 50 мг/кг/сут [60]
- #Иммуноглобулин антиtimoцитарный**, кроличий 1,5-2,5 мг/кг/сут, суммарная доза 2,5-10 мг/кг [61]
- #Бортезомиб**, 1,3 мг/м²/сут [62]
- #Абатацепт**, 10 мг/кг (не более 800 мг) каждые 2 недели первые 3 дозы, далее – каждые 4 недели [63]
- #Тоцилизумаб**, 4-8 мг/кг 1 раз в неделю [64]
- #Сиролимус 4-12 мг/сут [65]
- #Эверолимус** 1,5 мг/м² 2 раза в день [66]
- #Ритуксимаб**, 375 мг/м²/нед. [67]

10. Приживление трансплантата (миелореконституция) [4]

Первый этап оценки эффективности ТГСК – достижение приживления трансплантата. К критериями приживления трансплантата относятся: достижение

концентрации лейкоцитов более 1 тыс. в мкл., нейтрофилов более 0.5 тыс. в мкл. и тромбоцитов выше 20 тыс. в мкл. в течение 3 последовательных дней. Дополнительным критерием приживления является наличие донорского химеризма в костном мозге. Первичное неприживления можно констатировать при отсутствии критериев приживления в течении 30 дней, однако, использование ряда трансплантационных технологий (например посттрансплантационный циклофосфан или трансплантация 2 доз пуповинной крови) приживление может наступать и в более поздние сроки. Оппортунистические вирусные инфекции также могут задерживать приживление трансплантата.

11. Диагностика и терапия острой РТПХ [68]

Диагностика оРТПХ основана на наблюдении и фиксации характерных клинических проявлений и симптомов у реципиента после инфузии трансплантата ГСК. Для верификации клинического диагноза оРТПХ необходимо выполнение биопсии вовлеченного органа и гистологического исследования. Тяжесть оРТПХ оценивается в соответствии международной шкалой, приведенной в таблицах 1, 2 [68].

Таблица 1. Клиническое стадирование острой РТПХ (тяжесть органного поражения) [68]			
Степень	Кожа	Печень	Кишечник
+ (I)	Макуло-папулезная сыпь <25% поверхности тела	Билирубин, 2-3 мг/дл (34-50 мкмоль/л)	Диарея, 500-1000 мл/сутки (300-580 мл/м ² в сутки). *Диарея > 10-15 мл/кг/24 ч либо постоянная тошнота и «+» биопсия
+ + (II)	Макуло-папулезная сыпь 25-50% поверхности тела	Билирубин, 3-6 мг/дл (51-102 мкмоль/л)	Диарея, 1000-1500 мл/сутки (580-880 мл/м ² в сутки). *Диарея > 16-20 мл/кг/24 ч
+ + + (III)	Генерализованная эритродерма	Билирубин, 6-15 мг/дл (102-255 мкмоль/л)	Диарея, >1500 мл/сутки (>880 мл/м ² в сутки)/ *Диарея > 21-25 мл/кг/24 ч
+ + + + (IV)	Десквамация и образование булл	Билирубин, >15 мг/дл (>255 мкмоль/л)	Сильная боль или илеус *Диарея > 26 мл/кг/24 ч * St Jude

Таблица 2. Клиническое стадирование острой РТПХ (общая стадия (grade) [68])				
Стадия	Степень			Нарушение функции
	Кожа	Печень	Кишечник	
0 (отсутствует)	0	0	0	0
I (легкая)	+ до ++	0	0	0
II (умеренная)	+ до +++	+	+	+
III (выраженная)	++ до +++	++ до +++	++ до +++	++
IV (жизнеугрожающая)	++ до ++++	++ до ++++	++ до ++++	+++

При установлении клинического диагноза оРТПХ инициируется терапия, состав которой определяется тяжестью оРТПХ. Тяжесть оРТПХ и ответ на терапию первой линии определяют прогноз течения оРТПХ и выживаемости. При отсутствии ответа на терапию первой линии, принимают решение о назначении терапии второй и последующих линий.

Методы клинической лабораторной диагностики, применяемые при диагностике и терапии РТПХ [68]:

- Общий (клинический) анализ крови развернутый
- Анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием следующих показателей: альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза, электролиты (K, Na, Mg, Ca), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза, панкреатическая амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности
- Исследование кислотно-основного состояния и газов крови
- Иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основные)
- Исследование уровня иммуноглобулинов в крови
- Молекулярно-генетическое исследование химеризма кроветворения после неродственной трансплантации костного мозга
- Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование

- Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование
- Определение ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование
- Определение ДНК аденовируса (Human Adenovirus) в мазках со слизистой оболочки носоглотки/ротоглотки методом ПЦР
- Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность
- Определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор)
- Непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса), определение содержания антител к антигенам эритроцитов в крови, определение содержания антител к антигенам групп крови, определение холодовых антиэритроцитарных антител в крови
- Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)
- Совместимость эритромаcсы индивидуальная (Проба на совместимость по иммунным антителам реципиента и антигенам главного комплекса гистосовместимости донора)
- Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение международного нормализованного отношения (МНО)
- Определение активированного частичного тромбопластинового времени
- Определение тромбинового времени в крови
- Определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*) в крови
- Госпитальный скрининг: определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к ядерному антигену вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита С (Hepatitis C virus), молекулярно-биологическое исследование крови на *Treponema pallidum*, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови
- Определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование
- Определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование

- Иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии (*Clostridium difficile*)
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний со слизистых оболочек/поверхности кожи
- Общеклиническое исследование спинномозговой жидкости (ликвора): исследование физических свойств спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости
- Общий (клинический) анализ мочи, микроскопическое исследование осадка мочи,
- Определение белка в моче
- Исследование уровня глюкозы в моче
- Исследование уровня креатинина в моче
- Исследование уровня мочевины в моче
- Микробиологическое (культуральное) исследование на стерильность крови, спинномозговой жидкости, мочи, фрагментов медицинских устройств (ЦВК, имплант)
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний в биологических жидкостях (экссудатах, транссудатах)
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний в биоптатах
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний в бронхоальвеолярном лаваже/мокроте
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний в раневом отделяемом
- Микробиологические исследования основных возбудителей инфекционных заболеваний фекалий/ректального мазка
- Исследование уровня кальция в моче
- Исследование уровня фосфора в моче
- Исследование уровня калия, натрия, кальция, хлора в моче
- Определение активности панкреатической амилазы в крови
- Исследование уровня тропонинов I, T в крови
- Исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга),

- Сортировка клеточных линий методом проточной цитофлуориметрии (исследование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии)
- Флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) (после гипотонической обработки клеток, на готовой суспензии клеток, на отпечатках и мазках) (1 ДНК-зонд)* (молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом)

Инструментальные методы и пособия, применяемые при диагностике и терапии РТПХ [68]:

- Прицельная рентгенография грудной клетки (2 проекции)
- Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием
- Спиральная компьютерная томография придаточных пазух носа
- Компьютерная томография органов грудной полости
- Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием под наркозом - 3Т (Тесла)
- Ультразвуковое исследование почек, надпочечников мочевого пузыря, органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка), забрюшинного пространства, малого таза
- Регистрация электрокардиограммы; расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных (дети 1-18 лет)
- Суточное мониторирование артериального давления
- Эргоспирометрия
- Исследование диффузионной способности легких (дети >10 лет)
- Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока
- Эхокардиография в динамике (предоставляется пациентам, находящимся в стационаре)
- Дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы
- Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)
- Спинномозговая пункция
- Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)
- Эзофагогастродуоденоскопия

- Колоноскопия
- Биопсия пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии
- Биопсия ободочной кишки эндоскопическая
- Биопсия прямой кишки с помощью видеоэндоскопических технологий
- Биопсия кожи
- Бронхоскопия диагностическая
- Электроэнцефалография с видеомониторингом

Медикаменты, используемые в терапии РТПХ (суточная доза) [68–70]:

- #Метилпреднизолон**, 2 мг/кг/сут
- Иммуноглобулин антитимоцитарный** кроличий – кроличий 1,5-2,5 мг/кг/сут, суммарная доза 2,5-10 мг/кг [61]
- Циклоспорин**, 1-3 мг/кг/сут
- #Метотрексат**, 5-15 мг/м²/сут [71]
- #Такролимус**, 0,03 мг/кг/сут [59]
- #Микофенолата мофетил**, 190-1600 мг/м²/сут [72]
- #Циклофосфамид**, 50 мг/кг/сут [60]
- #Алемтузумаб**, 0,3-2 мг/кг (суммарная доза, вводимая в течение 2-6 дней) [73]
- Ибрутиниб**, 140-420 мг/сут
- #Руксолитиниб**, 2,5-10 мг/м² 2 раза в сутки [74]
- #Этанерцепт**, 0,4 мг/кг 2 раза в неделю [75]
- #Бортезомиб**, 1,3 мг/кг/сут [62]
- #Абатацепт**, 10 мг/кг (не более 800 мг) каждые 2 недели первые 3 дозы, далее – каждые 4 недели [63]
- #Тоцилизумаб**, 4-8 мг/кг 1 раз в неделю [64]
- #Сиролимус 2-4 мг/сут [65]
- #Эверолимус** 1,5 мг/м² 2 раза в день [66]
- #Инфликсимаб**, 10 мг/кг 1 раз в неделю [76]
- #Ритуксимаб**, 375 мг/м²/нед. [67]
- Глюкокортикоиды для местного применения
- Топические ингибиторы кальциневрина (из группы «Препараты для лечения дерматита, кроме глюкокортикостероидов», D11АН по АТХ классификации) – #такролимус**, #пимекролимус** в форме для наружного применения [77,78]

- Мезенхимальные стромальные клетки
- #Иматиниб**, 65-260 мг/м²/день [79]

12. Диагностика и терапия хронической РТПХ [80]

Диагноз хронической РТПХ устанавливается при выявлении одной диагностической манифестации либо одного отличительного проявления с подтверждением биопсией, лабораторными тестами или рентгенологическим исследованием (табл. 3).

Таблица 3 - Характерные признаки и диагностические критерии хронической РТПХ [81]

ОРГАН ИЛИ ЛОКАЛИЗАЦИ Я	Диагностические (достаточные для постановки диагноза хронической РТПХ)	Отличительные (наблюдаемые при хронической РТПХ, но недостаточные для постановки диагноза)	Другие проявления	Общие (для острой и хронической РТПХ)
Кожа	- пойкилодерма - лихеноиды - склеротические изменения - кольцевидная склеродермия - склерозированные лихеноиды	- депигментация - папулосквамозные поражения	- нарушение потоотделения - ихтиоз - кератоз - гипопигментация - гиперпигментация	- эритема - макуло-папулезная сыпь - зуд
Ногти		- дистрофия - вертикальная исчерченность - лизис ногтевых пластинок - птеригиум ногтя (гипертрофия эпонихия)		

		- симметричная потеря ногтевых пластинок		
Волосистой покров		- возобновление алопеции с/без рубцеванием (после восстановления роста волос после химиотерапии) - потеря волос на теле - шелушение, папуло-сквамозные участки	- истончение волос, обычно очаговое, жесткие и тусклые волосы (не связано с эндокринными и иными нарушениями), - преждевременное выпадение волос	
Ротовая полость	- лихеноидные проявления	- ксеростомия - мукоцеле - атрофия слизистой - псевдомембраны - язвенное поражение		- гингивит - мукозит - эритема - боль
Глаза		- сухость, зуд, боли в глазах - рубцующий конъюнктивит - сухой кератоконъюнктив ит - точечная кератопатия	- фотофобия - периорбитальная гиперпигментация - блефарит (эритема и отек век)	
Гениталии	- лихеноиды	- эрозии - трещины		

	- рубцевание и стеноз влагалища, фимоз или стеноз уретры	- язвы		
ЖКТ	- пищеводные спайки - стриктуры или стеноз верхней и средней третей пищевода		- экзокринная панкреотическая недостаточность	- анорексия - тошнота - рвота - диарея - потеря веса - нарушение развития у детей
Печень				- общий билирубин, ЩФ ¹ в 2 р > нормы - АЛТ ² или АСТ ³ в 2 раза > нормы
Легкие	- облитерирующий бронхиолит, подтвержденный биопсией - синдром облитерирующего бронхиолита	- облитерирующий бронхиолит, подтвержденный радиологически и тестами – воздушные ловушки или бронхоэктазы	- облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией - рестриктивная болезнь легких	
Мышцы, фасции, суставы	- фасциит - тугоподвижность суставов или контрактуры вследствие склероза	- миозит или полимиозит (проксимальная мышечная слабость; миалгии нехарактерны)	- отек - судороги в мышцах - артралгия или артрит	

Гемопозз и иммунные нарушения			- тромбоцитопения - эозинофилия - лимфопения - гипо- или гипергаммаглобули немия - аутоантитела (АИГА ⁴ , ИТП ⁵) - феномен Рейно	
Другие			- выпоты в перикард или плевральную полость - асцит - периферическая нейропатия - нефротический синдром - миастения gravis - нарушения сердечной сократимости или кардиомиопатии	

Тяжесть хРТПХ определяется на основании числа пораженных органов и степени выраженности нарушения функции пораженного органа (см. табл. 4) [82].

- Незначительная (mild) хРТПХ – вовлечение 1-2 органов или локализаций (кроме легких), без клинически значимого функционального нарушения (максимально 1 балл во всех пораженных органах)
- Умеренная (moderate) хРТПХ – вовлечение по меньшей мере одного органа или участка с клинически значимой, но не обширной дисфункцией (максимально 2 балла), либо 3-х и более органов без нарушения клинической функции (максимально 1 балл в каждом органе), либо поражение легких не более 1 балла.

- Тяжелая (severe) хРТПХ – значительная дисфункция (3 балла в каждом органе), либо поражение легких (2 балла и более).

Таблица 4 - Балльная оценка проявлений хронической РТПХ [82]				
Орган	Балл 0	Балл 1	Балл 2	Балл 3
ШКАЛЫ:				
Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG – см. приложение Г1)	отсутствие симптомов или полная активность (ECOG 0;)	симптоматика, амбулаторное наблюдение, ограничение физической активности (ECOG 1)	симптоматика, амбулаторное наблюдение, способность к самообслуживанию, > 50% бодрствования вне постели (ECOG 2)	симптоматика, ограничение самообслуживания, > 50% бодрствования в постельном режиме (ECOG 3-4)
КОЖА				
<u>Клинические проявления:</u> • пятнисто-папулезная сыпь • лихеноиды • папуло-сквамозные участки, ихтиоз • гиперпигментация • гипопигментация • кератоз • эритема • эритродермия • пойкилодерма • склеротические изменения • зуд • повреждение волос • нарушение структуры ногтей	нет симптомов	< 18% ППТ с признаками заболевания но без склеротических изменений	19-50% ППТ или поверхностные склеротические изменения (не глубокие, возможность щипка)	> 50% ППТ или глубокие склеротические изменения или нарушение мобильности, язвенные поражения, или выраженный зуд

Таблица 4 - Балльная оценка проявлений хронической РТПХ [82]				
Орган	Балл 0	Балл 1	Балл 2	Балл 3
ППТ - % вовлеченной площади				
Полость рта • Лейкоплакии	нет симптомов	незначительные симптомы с признаками заболевания но без значительного ограничения перорального приема пищи	умеренные проявления с признаками заболевания и с частичным ограничением перорального приема	выраженные симптомы с признаками заболевания и выраженным ограничением перорального приема
ГЛАЗА • Сухой кератоконъюнктивит (подтвержден офтальмологом) • Тест Ширмера (мм)	нет симптомов	легкая сухость, без нарушения ежедневной активности (ЕДА) (капли ≤ 3 х раз в день) или асимптоматическое течение сухого кератоконъюнктивита	умеренная сухость с частичным нарушением ЕДА (капли > 3 х раз в день), без нарушения зрения	выраженная сухость со значительным нарушением ЕДА (специальные гели для обезболивания) или неспособность работать вследствие поражения глаз либо потеря зрения вследствие сухого кератоконъюнктивита
ЖКТ • стриктуры пищевода • дисфагия • анорексия • тошнота • рвота • диарея • потеря веса $\geq 5\%$ за 3 мес. • нарушение глотания	нет симптомов	дисфагия, анорексия, тошнота, рвота, боли в животе или диарея без значительной потери веса ($< 5\%$)	симптомы ассоциированы с незначительной либо умеренной потерей веса (5-15%)	симптомы ассоциированы со значительной потерей веса $> 15\%$, требуют нутритивной поддержки для обеспечения основных энергетических затрат либо дилатации пищевода
ПЕЧЕНЬ	общий билирубин	общий билирубин в	общий билирубин повышен, но ≤ 3	общий билирубин > 3 мг/дл

Таблица 4 - Балльная оценка проявлений хронической РТПХ [82]				
Орган	Балл 0	Балл 1	Балл 2	Балл 3
	в норме, АЛТ или ЩФ < 3 х норм	норме, АЛТ $\geq$ 3-5 х норм, или ЩФ* $\geq$ 3 х норм	мг/дл, или АЛТ > – 5 норм	
ЛЕГКИЕ	нет симптомов ОВФ1 > 80%	незначительные симптомы (одышка при подъеме по лестнице) ОФВ1 60-79%	умеренные симптомы (одышка при ходьбе по плоскости) ОВФ1 40-59%	выраженные симптомы (одышка в покое; требующая O ₂) ОФВ1 $\leq$ 39%
СУСТАВЫ И ФАСЦИИ Для оценки активности движений (АД) используется фотографическая шкала объема движений в суставах (P-ROM)	нет симптомов	легкая тугоподвижность рук или ног, нормальная или несколько сниженная АД, не влияющая на ЕДА	тугоподвижность рук или ног либо контрактуры суставов, эритема вследствие фасциита, умеренное снижение АД и от незначительного до умеренного ограничения ЕДА	контрактуры со значительным снижением АД и выраженным ограничением ЕДА (невозможность обуться, завязать шнурки, застегнуть рубашку, одеться самостоятельно и т.д.)
ГЕНИТАЛИИ Активная половая жизнь	нет симптомов	незначительные проявления при осмотре, без влияния на коитус и минимальный дискомфорт при гинекологическом обследовании	умеренные проявления при осмотре, с незначительной диспареунией или дискомфортом при гинекологическом обследовании	выраженные симптомы (стриктуры, лабиаллаагглютинация с язвенным поражением) и сильная боль при коитусе либо невозможность влажной пенетрации

Примечания. –

* ЩФ может быть повышена у растущих детей, без отражения печеночной дисфункции

Сокращения: ИК – индекс Карновского, ИЛ – индекс Ланского, ППТ – площадь поверхности тела, ЕДА – ежедневная активность, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт,

ЩФ – щелочная фосфатаза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, LFS – lung function score: оценка функции легких, ОБФ1 – объем формированного выдоха за 1 сек, DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода, АД – активность движений, P-ROM – photographic range of motions, фотографическая шкала движения в суставах

С целью своевременной постановки диагноза и раннего начала терапии, предупреждения развития жизнеугрожающих состояний и инвалидизации, необходимо проведение систематической и тщательной оценки органов и систем пациентов. Это также помогает оценивать ответ на терапию и определять дальнейшую стратегию лечения. Частота систематической оценки вовлеченности органов и тяжести хРТПХ составляет 1 раз в 4 недели.

Терапия хРТПХ основана на фармакологической иммуносупрессии. Целью терапии является восстановление функции пораженных органов, предотвращение или минимизация инвалидизации, восстановление качества жизни. Базовым препаратом является преднизолон в дозе 1 мг/кг/сутки (или метилпреднизолон в эквивалентной дозе). Подход к дополнительной лекарственной терапии и терапии второй линии определяется тяжестью процесса, набором вовлеченных органов, базовой иммуносупрессивной терапией на момент манифестации хРТПХ.

13. Профилактика и терапия инфекционных осложнений [83]

Вторичный иммунодефицит у реципиентов ТГСК формируется вследствие основного заболевания, базовой терапии, режима кондиционирования, режима профилактики и терапии РТПХ и собственно РТПХ. Иммунодефицит носит комбинированный характер и включает нарушения всех основных компонентов иммунной защиты: 1) нарушение барьерной функции кожи и слизистых; 2) нарушение нормальной микробиоты с потерей колонизационной резистентности; 3) гранулоцитопения; 4) моноцитопения; 5) гуморальный иммунодефицит; 6) клеточный иммунодефицит. Характер иммунодефицита и его тяжесть варьирует на разных этапах ТГСК. В первые 30 дней (до приживления и ранние сроки после приживления) доминирует гранулоцитопения и нарушение барьерной функции кожи и слизистых. Между 30 и 100 днем доминирует клеточный иммунодефицит. После 100 дней сохраняется гуморальный иммунодефицит, а выраженность клеточного варьирует в зависимости от объема иммуносупрессивной терапии. Характер иммунодефицита определяет предрасположенность к развитию

определенного типа инфекций и диктует набор мер по профилактике и терапии инфекционных осложнений в соответствии с периодом после ТГСК.

а. Бактериальные инфекции [84]

Основными факторами риска развития бактериальных инфекций у реципиентов ТГСК на ранних сроках являются гранулоцитопения, использование центральных венозных катетеров, мукозит, дерматит, предсуществующая колонизация мультирезистентными патогенами, рефрактерное течение основного заболевания. Бактериальные инфекции на ранних сроках вызываются Грам-положительными кокки и Грам-отрицательными палочками. На поздних сроках основным фактором риска становится дефицит гуморального звена иммунитета и гипоспления, предрасполагающие к инфекциям инкапсулированными микроорганизмами (пневмококк, гемофильная палочка, менингококк). Основными типами бактериальных инфекций после ТГСК являются пневмония, синуситы, проктиты, инфекции мягких тканей и бактериемия/сепсис.

Профилактика бактериальных инфекций включает санитарно-эпидемические меры: контроль доступа, обработка рук персонала и ухаживающего члена семьи, микробиологическая безопасность продуктов питания и воды. Фармакологическая профилактика бактериальных инфекций возможна в соответствии с политикой инфекционного контроля в стационаре.

Диагностика бактериальных инфекций включает клиническую, инструментальную и лабораторную диагностику.

Терапия бактериальных инфекций у реципиентов ТГСК проводится по принципу эмпирической терапии с последующей коррекцией в соответствии с результатами микробиологического исследования и этапной эскалацией или дезэскалацией в зависимости от динамики течения инфекционного процесса.

б. Вирусные инфекции [85]

Основными факторами риска развития вирусных инфекций у реципиентов ТГСК являются лимфопения, клеточный иммунодефицит, течение РТПХ, терапия кортикостероидами системного действия, терапия лимфодеплетирующими моноклональными антителами, использование неродственных и частично совместимых доноров, наличие персистирующей вирусной инфекции у пациента и/или донора до ТГСК, ex vivo Т деплеция, рефрактерное течение основного заболевания. Основными вирусными патогенами у реципиентов ТГСК являются цитомегаловирус (ЦМВ), Эпштейн-Барр вирус, Герпес вирус человека 6 типа, Вирус простого герпеса, вирус варицелла-зостер, парвовирус В19, аденовирус, респираторно-синтициальный вирус. Вирусные инфекции у реципиентов

ТГСК могут протекать в типичной форме, однако характерно тяжелое течение и генерализация инфекции.

Профилактика вирусных инфекций включает санитарно-эпидемические меры: контроль доступа, обработка рук персонала и ухаживающего члена семьи, микробиологическая безопасность продуктов питания и воды, микробиологическая безопасность компонентов крови. Специфической мерой профилактики является выбор донора, соответствующего пациенту в части экспозиции к ключевым вирусным патогенам, и выбор технологии ТГСК с минимизацией объема и длительности фармакологической иммуносупрессии после ТГСК. Фармакологическая профилактика вирусных инфекций проводится в отношении вирусов семейства герпес в соответствии с индивидуальным риском развития инфекции соответствующим представителем группы.

Диагностика вирусных инфекций включает клиническую, инструментальную и лабораторную диагностику.

Терапия вирусных инфекций у реципиентов ТГСК проводится по принципу упреждающей терапии и эмпирической терапии с последующей коррекцией в соответствии с результатами микробиологического исследования и этапной эскалацией или дезэскалацией в зависимости от динамики течения инфекционного процесса. Упреждающая терапия является стандартом для контроля ЦМВ инфекции и включает еженедельный количественный мониторинг вирусной нагрузки в крови пациента и назначение противовирусной терапии при превышении пороговых значений. Аналогичная тактика применяется для ЭБВ, аденовируса и ГВЧ 6 типа в группе высокого риска.

с. Грибковые инфекции [86,87]

Основными факторами риска развития вирусных инфекций у реципиентов ТГСК являются гранулоцитопения, лимфопения, клеточный иммунодефицит, течение РТПХ, терапия кортикостероидами системного действия, терапия лимфодеплетирующими моноклональными антителами, использование неродственных и частично совместимых доноров, наличие колонизации слизистых дрожжевыми грибами, инвазивная грибковая инфекции у пациента до ТГСК, *ex vivo* Т деплеция, рефрактерное течение основного заболевания. Основными грибковыми патогенами у реципиентов ТГСК являются грибы род *Candida*, рода *Aspergillus* и Зигомицеты. Грибковые инфекции у реципиентов ТГСК могут протекать в виде поверхностного микоза, однако характерно тяжелое течение, инвазивный рост и генерализация инфекции.

Профилактика грибковых инфекций включает санитарно-эпидемические меры: контроль качества воздуха, контроль доступа, обработка рук персонала и ухаживающего

члена семьи, микробиологическая безопасность продуктов питания и воды. Специфической мерой профилактики является выбор технологии ТГСК с минимизацией объема и длительности фармакологической иммуносупрессии после ТГСК. Фармакологическая профилактика грибковых инфекций проводится в соответствии с индивидуальным риском развития инфекции в конкретный период после ТГСК.

Диагностика грибковых инфекций включает клиническую, инструментальную и лабораторную диагностику. В зависимости от локальной эпидемиологии грибковых инфекций может использоваться мониторинг биомаркеров грибковых инфекций и упреждающая тактика терапии.

Терапия грибковых инфекций у реципиентов ТГСК проводится по принципу упреждающей терапии и эмпирической терапии с последующей коррекцией в соответствии с результатами микробиологического исследования и этапной эскалацией или дезэскалацией в зависимости от динамики течения инфекционного процесса.

14. Профилактика специфических (органных) осложнений

а. Геморрагический цистит [88]

Геморрагический цистит – специфическое осложнение ТГСК, развивающееся вследствие повреждения слизистой мочевого пузыря препаратами, применяемыми в составе кондиционирования и/или инфекционного процесса. Наибольший риск развития раннего гемооррагического цистита характерен для режимов кондиционирования, включающих высокие дозы циклофосфамида**, бусульфана** и тотального облучения тела. Поздний геморрагический цистит ассоциирован с инфекцией полиомавирусом ВК, некоторыми серотипами аденовируса и, реже, цитомегаловирусом. Определенную роль в развитии геморрагического цистита играет РТПХ. Клинически геморрагический цистит проявляется дизурией, гематурией (от микрогематурии до массивного кровотечения обтурации уретры сгустками). Профилактика геморрагического цистита включает выбор режима кондиционирования с минимизацией экспозиции к высоким дозам циклофосфамида**, режим гиперинфузии во время терапии циклофосфамидом**, системное введение месны**. Терапия раннего геморрагического цистита включает инфузию, форсированный диурез, системную гемостатическую терапию, локальный гемостаз. Терапия позднего геморрагического цистита включает инфузию, форсированный диурез, системную гемостатическую терапию, локальный гемостаз, проинновированную терапию.

б. Вено-окклюзионная болезнь печени (синдром обструкции синусоидов)
[89,90]

Вено-окклюзионная болезнь печени – специфическое осложнение ТГСК, обусловленное повреждением эндотелия синусоидов портальной системы, развитием микротромбоза и окклюзии сосудов портальной системы, с исходом в портальную гипертензию и печеночную недостаточность. Факторами риска веноокклюзивной болезни (ВОБ) печени являются миелоаблативные режимы кондиционирования с использованием таких препаратов, как бусульфан**, циклофосфамид** или этопозид**, а также применение тотального облучения тела. Вероятность развития данной патологии также увеличивают флударабин**, сиролimus и ингибиторы кальциневрина. Кроме того, риском развития ВОБ являются предсуществующие нарушения функции печени (цирроз, фиброз), гепатит С, перегрузка печени железом (ферритин сыворотки >1000 нг/дл).

Диагноз ВОБ устанавливается на основании следующих критериев:

Наличие двух и более симптомов:

- Тромбоцитопения, рефрактерная к трансфузиям тромбоконцентрата
- Необъяснимая прибавка массы тела в течение 3 дней, несмотря на диуретическую терапию или увеличение массы тела >5% от исходного значения
- Гепатомегалия
- Асцит
- Повышение уровня билирубина выше исходного значения в течение 3 дней или ≥ 2 мг/дл в течение 72 часов

Профилактика ВОБ включает выбор режима кондиционирования в соответствии с анализом факторов риска ВОБ, в частности отказ от применения высоких доз бусульфана** и комбинации алкилирующих средств у пациентов с предсуществующим поражением печени. Медикаменты, используемые в профилактике и терапии ВОБ суммированы ниже.

с. Мукозит [91]

Поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, обусловленное цитотоксичностью химиопрепаратов и лучевой терапии, входящих в состав кондиционирования. Основными факторами риска развития является состав кондиционирования и дозы противоопухолевых препаратов. Локализация поражения варьирует от ограниченных форм (стоматит, эзофагит, гастрит, энтероколит) до генерализованного поражения. Определенный вклад в развитие мукозита вносят инфекции,

в частности вирус простого герпеса и грибы рода *Candida*. Клинические проявления мукозита включают болевой синдром, отек, гиперемию и изъязвление слизистой, нарушение глотания, диарейный синдром. Профилактика мукозита включает гигиену полости рта, стоматологическое пособие на этапе подготовки пациента к ТГСК, медикаментозное подавление желудочной секреции и антацидов. Терапия мукозита носит симптоматический характер, центральной задачей является адекватное обезболивание и обработка антисептическими и дезинфицирующими средствами.

d. Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) [92]

Синдром задней обратимой энцефалопатии (posterior reversible encephalopathy syndrome). Специфическое неврологическое осложнение ТГСК, в основе которого лежит локальный субкортикальный обратимый вазогенный отек вещества головного мозга. Характерна ассоциация с терапией ингибиторами кальциневрина, артериальной гипертензией. Клиническая картина включает головную боль, судороги, нарушение зрения, энцефалопатию, фокальный неврологический дефицит. Диагноз верифицируется характерными изменениями на МРТ головного мозга. Терапия включает отмену препаратов, ассоциированных с развитием PRES, контроль артериальной гипертензии.

e. Респираторный дистресс-синдром [93]

Острый респираторный дистресс-синдром (РДС) является частым осложнением после ТГСК и может развиваться в рамках септического процесса, синдром приживления трансплантата, синдрома выброса цитокинов, поражения легких, ассоциированного с трансфузиями (TRALI). РДС у реципиентов ТГСК обусловлен повышенной проницаемостью капиллярного русла легких и развитием некардиогенного отека легких. Клинически проявляется дыхательной недостаточностью, гипоксемией, крепитирующими хрипами при аускультации. При визуализации характерно диффузное снижение прозрачности легочной ткани. Специфической профилактики РДС не разработано. Терапия включает респираторную поддержку, от дотации кислорода до искусственной вентиляции легких, высокие дозы кортикостероидов, строгое соблюдение баланса жидкости.

f. Тромботическая микроангиопатия [94]

Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с ТГСК (ТА-ТМА) – это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией потребления вследствие образования

сгустков в микроциркуляторном русле, что является причиной ишемического поражения органов.

При развитии ТА-ТМА повреждение эндотелия приводит к активации воспалительного и прокоагулянтного каскадов, что в результате приводит к окклюзии капилляров. Однако, в отличие от других эндотелиальных синдромов, в развитии ТА-ТМА может играть роль дисрегуляция системы комплемента. Это в свою очередь способствует продукции C4d фракции комплемента и мембран-атакующего комплекса C5b-9. Клинические и лабораторные проявления представлены в таблице 7. К факторам риска развития ТА-ТМА относят применение ингибиторов кальциневрина, вирусные инфекции (ЦМВ, аденовирус, ВК-вирус и некоторые другие), грибковые инфекции и РТПХ. Терапия ТА-ТМА включает снижение дозы или отмену ингибиторов кальциневрина, посиндромную сопроводительную терапию и специфическую лекарственную терапию (см. ниже).

15. Нутритивная поддержка [95]

Реципиенты ТГСК сталкиваются с существенным дефицитом питания, обусловленным комплексом факторов: стоматит, эзофагит, гастроэнтероколит, разрушение микробиома кишечника, потеря аппетита, тошнота/рвота, термическая обработка пищи. Коррекция нутритивной недостаточности основана на технологиях клинического питания, включая энтеральное и парентеральное питание. Препараты энтерального и парентерального, применяемые в клиническом питании реципиентов ТГСК приведены ниже

16. Гемотрансфузионная терапия [96]

В процессе ТГСК происходит замена гемопозза реципиента на гемопозз донора. В процессе ТГСК формируется транзиторная аплазия кроветворения, длительность которой составляет от нескольких дней до нескольких недель. Аплазия кроветворения по определению развивается в первые 2-3 недели после кондиционирования, однако может развиваться и на более поздних сроках после ТГСК в результате дисфункции трансплантата различной этиологии. В заместительной трансфузионной терапии используются следующие гемокомпоненты:

1. Эритроцитная взвесь
2. Тромбоконцентрат
3. Концентрат гранулоцитов
4. Свежезамороженная плазма

Донор и реципиент могут быть несовместимы по различным системам антигенов группы крови. В зависимости от характера несовместимости по системе АВ0 выделяют большую (*major*), малая (*minor*) и смешанная (*major+minor*). Под большой (*major*) несовместимостью по АВ0 системе подразумевают наличие в плазме у реципиента агглютининов, активных в отношении донорских эритроцитов, например при проведении ТГСК от донора с А(II) группой крови пациенту с 0(I) группой. Малая (*minor*) несовместимость по АВ0 системе обусловлена обратной ситуацией, то есть наличием в плазме донора ГСК агглютининов, активных в отношении эритроцитов реципиента, например при ТГСК от донора с 0(I) группой крови реципиенту с А(II) группой. О смешанной (*major+minor*) несовместимости говорят в том случае, когда и у донора, и у реципиента присутствуют агглюнины, активные в отношении эритроцитов реципиента и донора соответственно. В связи с вероятностью развития тяжелых осложнений, связанных с групповой АВ0-несовместимостью донора и реципиента ГСК, сформулированы правила проведения трансфузионной терапии после трансплантации (начиная с дня миелоинфузии), таблица 5.

Таблица 5. Правила проведения трансфузионной терапии у пациентов после ТГСК

АВ0 - несовместимость	Реципиент	Донор	Эритромаасса	Тромбоконцентрат и СЗП
Большая	0	А	0	А, АВ
	0	В	0	В, АВ
	0	АВ	0	АВ
	А	АВ	А, 0	АВ
	В	АВ	В, 0	АВ
Малая	А	0	0	А, АВ
	В	0	0	В, АВ
	АВ	0	0	АВ
	АВ	А	А, 0	АВ
	АВ	В	В, 0	АВ
Смешанная	А	В	0	АВ
	В	А	0	АВ

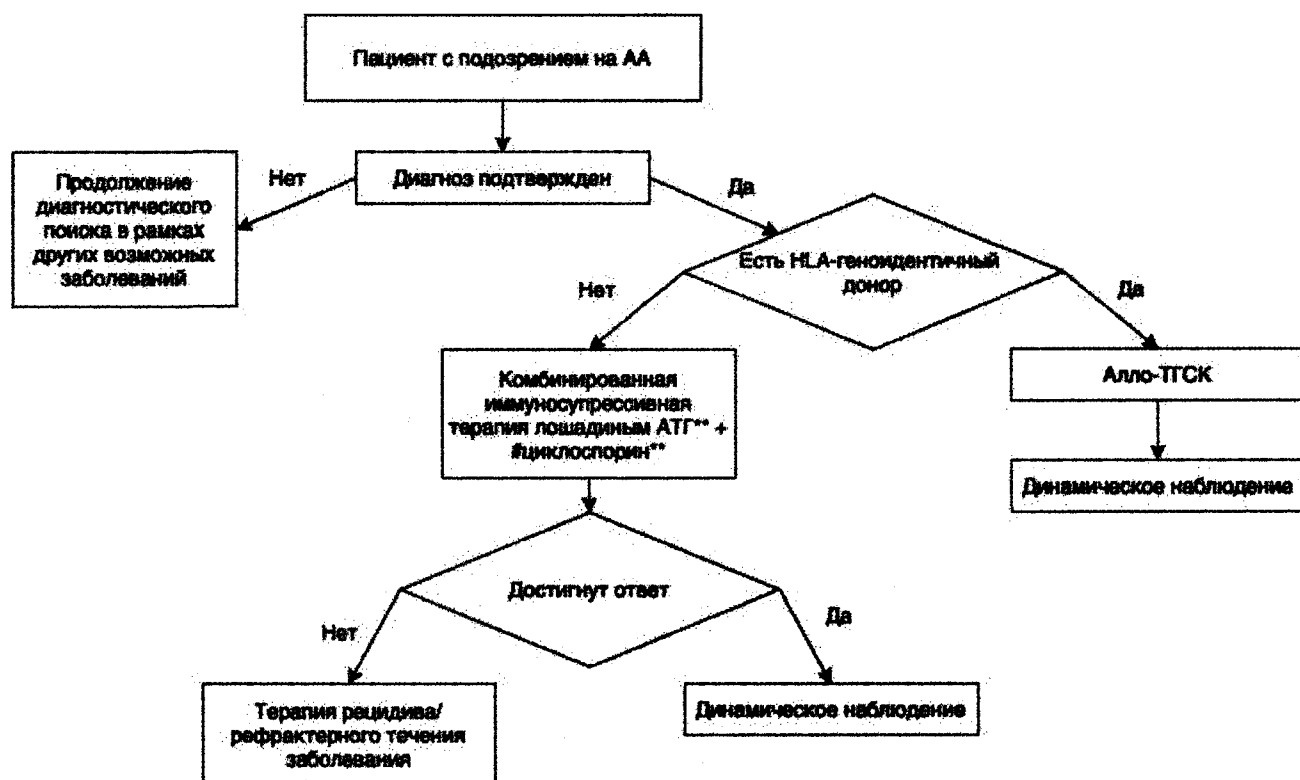
Профилактика посттрансфузионной реакции трансплантат-против-хозяина.

Посттрансфузионная (ассоциированная с трансфузией компонентов крови) реакция

трансплантат-против-хозяина (ПТ-РТПХ) – одно из наиболее тяжелых и в большинстве случаев фатальных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов. В основе патогенеза развития ПТ-РТПХ лежит приживание трансфузированных вместе с компонентами крови Т-лимфоцитов, их дальнейшая активация, пролиферация и цитотоксическое поражение различных органов-мишеней реципиента, таких как кожа, печень, кишечник и костный мозг. В редких случаях ПТ-РТПХ иногда может развиваться и у иммунокомпетентных пациентов, например, когда донор и реципиент имеют схожие HLA-гаплотипы.

Стандартная процедура профилактики ПТ-РТПХ - гамма-облучение компонентов крови в дозе 25 Гр [97].

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Апластической анемией (АА) называют заболевание, при котором костный мозг больного перестает производить достаточные количества всех основных видов клеток крови – эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Отсюда и название болезни: она сочетает в себе анемию (недостаточное число эритроцитов, низкий уровень гемоглобина) и аплазию кроветворения (угнетение выработки всех клеток крови).

Апластическая анемия – редкая болезнь: ее частота составляет порядка 2-6 случаев на миллион жителей в год. АА может возникнуть как у детей, так и у взрослых; считается, что пики заболеваемости наблюдаются в молодом возрасте (15-30 лет) и затем в пожилом (свыше 60 лет). Мужчины и женщины заболевают одинаково часто.

В подавляющем большинстве случаев причина заболевания неизвестна – в этом случае говорят об идиопатической АА. Но иногда развитие болезни связано с некоторыми врожденными патологиями или с внешними факторами: использованием определенных лекарств (хинин, хлорамфеникол и др.), работой с токсичными веществами (гербициды, инсектициды, некоторые растворители, включая бензол), облучением или перенесенными инфекциями (инфицирование вирусами гепатитов, вирусом Эпштейна-Барр, ВИЧ; возможно, также цитомегаловирусом).

Считается, что идиопатическая АА обычно имеет аутоиммунную природу, то есть возникает тогда, когда иммунная система организма по какой-то причине начинает бороться против его собственных клеток костного мозга.

Проявления апластической анемии связаны с панцитопенией – дефицитом всех разновидностей клеток крови.

- Недостаток эритроцитов – бледность, слабость, одышка, учащенное сердцебиение, головокружения, головные боли.
- Недостаток тромбоцитов – кровотечения, в том числе из носа и десен; появление синяков и петехий (мелких подкожных кровоизлияний).
- Недостаток лейкоцитов – слабая сопротивляемость инфекциям. Могут возникнуть инфекционные заболевания, плохо поддающиеся терапии или часто повторяющиеся.

Апластическая анемия бывает разной степени тяжести: различают легкую, средней тяжести, тяжелую и сверхтяжелую формы АА.

Заподозрить АА можно при появлении у ребенка перечисленных жалоб и симптомов, а подтвердить – на основании результатов клинического анализа крови, где резко снижены количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Производятся также

другие клинические и лабораторные исследования, но окончательный диагноз ставится только по результатам анализа образца костного мозга, полученного с помощью пункции и трепанобиопсии. Исследование костного мозга необходимо для того, чтобы исключить другие возможные причины дефицита клеток крови, такие как лейкоз, миелодиспластические синдромы, миелофиброз и др.

При апластической анемии исследование костного мозга указывает на аплазию или гипоплазию кроветворения – то есть костный мозг практически не производит клетки крови или же производит их, но существенно меньше нужного.

В ходе диагностических исследований необходимо также надежно отличать АА от врожденной анемии Фанкони, так как лечение этих болезней (включая протоколы трансплантации костного мозга) заметно различается. Для подтверждения или исключения анемии Фанкони могут использоваться специальные исследования (такие как ДЭБ-тест).

Лечение тяжелой и сверхтяжелой АА должно быть начато сразу после постановки диагноза, так как состояние серьезного дефицита всех клеток крови опасно для жизни.

Если развитие АА вызвано определенной внешней причиной (лекарства, радиация), то в первую очередь надо убрать эту причину. Однако, как уже говорилось, какой-то внешний фактор развития болезни удастся установить лишь в очень небольшом числе случаев.

Так как АА предположительно имеет аутоиммунную природу, то для ее лечения широко применяется иммуносупрессивная терапия – то есть терапия, которая направлена на подавление иммунной системы, «атакующей» клетки костного мозга. Обычно такая терапия включает в себя иммуноглобулин антилимфоцитарный** (АТГ**) в сочетании с #циклофосфидом**; для профилактики побочных действий АТГ** могут использоваться кортикостероиды системного действия. Ответ на эту терапию, как правило, возникает медленно: в случае успеха костный мозг постепенно восстанавливается через несколько недель или месяцев после введения лекарств и начинает производить здоровые клетки.

Для проведения курса иммуносупрессивной терапии с АТГ** обычно необходима госпитализация. Основные осложнения в ходе лечения – это инфекции и кровотечения. Если нет ответа на первый курс терапии, может быть проведен повторный курс. Иммуносупрессивная терапия эффективна приблизительно в 70% случаев. К сожалению, у части больных после нее возникают рецидивы болезни.

Аллогенная трансплантация костного мозга в случае успеха приводит к полному излечению. Трансплантация особенно предпочтительна в случаях, когда больной молод и у него есть полностью совместимый родственник-донор (брат или сестра). В отсутствие

родственного донора допустимо использование совместимого неродственного донора или наполовину совместимого родственного донора (гаплотрансплантация). Ранее считалось, что трансплантации от неродственных или частично совместимых доноров при АА являются очень рискованными, но сейчас их результаты существенно улучшились.

В ходе лечения АА нередко нужна интенсивная заместительная терапия компонентами крови (переливания донорских тромбоцитов, эритроцитов, в случае тяжелых инфекций – иногда и гранулоцитов). Однако если планируется трансплантация костного мозга, то нужно помнить, что множественные переливания перед трансплантацией повышают вероятность отторжения трансплантата.

Очень важны профилактика и лечение бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, которые представляют большую опасность для больных АА. Для лечения применяют сочетания эффективных антибиотиков и противогрибковых препаратов, иногда на протяжении долгого времени.

В качестве дополнительной терапии используются также факторы роста – препараты, помогающие костному мозгу производить нужные клетки. Среди них можно назвать гранулоцитарные колониестимулирующие факторы, который стимулирует выработку лейкоцитов, и препараты из группы «эритропоэтин» (группа В03ХА по АТХ классификации), стимулирующие выработку эритроцитов.

Без лечения больные тяжелыми формами апластической анемии погибают в течение нескольких месяцев. Однако при современном адекватном лечении прогноз довольно хороший.

Как уже говорилось, во многих случаях эффективна иммуносупрессивная терапия. Больные после такой терапии могут длительное время чувствовать себя хорошо, однако у некоторых из них возникает рецидив (возвращение) болезни. Для своевременного обнаружения рецидива необходимы регулярные проверки, в первую очередь анализы крови.

Трансплантация костного мозга как от родственных, так и неродственных доноров связана с определенными рисками, в первую очередь иммунных и инфекционных осложнений. Но в случае успеха трансплантации наступает полное излечение.

Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG)

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1982;5(6):649–65 [98]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Статус (баллы)	Описание общего состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания.
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу).
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени проводит активно – в вертикальном положении.
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования.
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели.
5	Смерть пациента