

Одобен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «15» сентября 2017 года
Протокол №27

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
C48.0	Злокачественное новообразование забрюшинного пространства, нейробластома
C81	Болезнь Ходжкина
C40-41	Саркома Юинга
C82	Лимфомы
C83	(неходжкинская лимфома)
C 64	Нефрорбластома. Опухоль Вильмса
C70-72	Медуллобластома
C75.1-75.5	
C46-49	Мягкотканые саркомы, Рабомиосаркома
C56	Негерминоматоз, злокачественная зародышевоклеточная опухоль
C69	Ретинобластома

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2013 год (пересмотрен в 2017 г.)

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

BFM	–	Берлин-Франкфурт-Майне
B-NHL	–	В клеточная -неходжкинская лимфома
CD	–	кластер дифференцировки
VZV	–	варицелла зостер вирус
АД	–	артериальное давление
АКН	–	абсолютное количество нейтрофилов
Бу (Bu)	–	бусульфан
в/в	–	внутривенно
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
ВПГ	–	вирус простого герпеса
Г-КСФ	–	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор Гр - грэй
ГР	–	группа риска
ГСК	–	гемопоэтические стволовые клетки
КМ	–	костный мозг
КФ	–	клубочковая фильтрация
КЭК	–	клиренс эндогенного креатинина
ЛГ	–	лютеинизирующий гормон

ЛГМ	—	лимфогранулематоз
ЛТ	—	лучевая терапия
МКА	—	моноклональные антитела
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
МТХ	—	метотрексат
МФ	—	мельфалан
НБ	—	нейробластома
ОАК	—	общий анализ крови
ОЦК	—	объем циркулирующей крови
п/к	—	подкожно
ПР	—	полная ремиссия
ПСКК	—	периферические стволовые клетки
ПХТ	—	полихимиотерапия
ПЦР	—	полимеразноцепная реакция
ПЭТ	—	позиционно-эмиссионная томография
РТПХ	—	реакция трансплантат против хозяина
ТГСК	—	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
УЗИ	—	ультразвуковое исследование
ФСГ	—	фолликулостимулирующий гормон
ХТ	—	химиотерапия
ЦМВ	—	цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	—	центральная нервная система
ЦФ (Су)	—	циклофосфамид
ЧД	—	частота дыхания
ЭБВ	—	Эпштейн-Барр вирус
ЭКГ	—	электрокардиография
ЭхоКГ	—	эхокардиография
ЭЭГ	—	электроэнцефалография

1.4 Пользователи протокола: детские онкологи/гематологи/трансплантологи.

1.5 Категория пациентов: дети.

1.6 Определение [1-10]: Аутологичная трансплантация (АутоТГСК) – это трансплантации, где в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток используются костный мозг и/или «мобилизованные» стволовые клетки периферической крови больного.

NB! Технология ТГСК заключается в проведении предтрансплантационной иммуносупрессивной химиотерапии, призванной обеспечить беспрепятственное приживание аутологичных стволовых клеток, а также комплекса сопроводительной терапии, которая сделала бы максимально безопасной течение пери- и посттрансплантационного периода.

1.7 Клиническая классификация:

- АутоТГСК костного мозга;
- АутоТГСК периферической крови.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ [2-10]:

2.1 Цель проведения процедуры/вмешательства:

- достижение ремиссии заболевания;
- выздоровление (ремиссия продолжительностью более 5 лет);
- восстановления клеточного и гуморального иммунитета;
- восстановления нормального кроветворения.

2.2 Показания и противопоказания к процедуре/ вмешательству:

Показания к процедуре/ вмешательству:

- Неходжкинские лимфомы во второй ремиссии (при отсутствии донора);
- Болезнь Ходжкина - Резистентность к ХТ (неполная ремиссия), первый рецидив, вторая полная ремиссия;
- Солидные опухоли:
 - Саркома Юинга - стадия IV или локальный рецидив после достижения ремиссии, регресс опухолевой массы;
 - мягкотканые саркомы - стадия IV или в случае нерезецируемого рецидива;
 - нейробластома - стадия IV у детей старше 1-го года, другие стадии с 1p-делецией и/или n-тус амплификацией;
 - рецидив ретинобластомы;
 - опухоль Вильмса - гистология высокого риска или химиочувствительный рецидив;
 - опухоли мозга - дети с медуллобластомой или high- grade глиомами отвечающие на химиотерапию.
- возраст дети до 18 лет;
- общее удовлетворительное состояние пациента (нормальный соматический статус);
- нет признаков вторичных злокачественных заболеваний;
- перед началом кондиционирования должно быть отсутствие очагов инфекции;
- нормально функционировать сердце, легкие, мочевыделительная система, гепато-билиарная система;
- Индекс Ланского, > 70 (80);
- нормальная масса тела;
- при лейкоцитах более 2000/мл; гранулоцитах более 500/мл; тромбоцитах более 80000/мл.

Индекс Ланского (для детей до 18 лет)

Проценты	Общее состояние
100	Нормальная активность, нет симптомов заболевания
90	Небольшое ограничение физической активности, требующей усилий
80	Активный, но быстро утомляется
70	Значительное ограничение физической активности, уменьшение времени активных игр
60	Играет, но участие в активных играх минимальное, продолжает заниматься спокойными играми

50	Не играет в активные игры, но участвует в спокойных играх
40	В основном находится в кровати, иногда принимает участие спокойных играх
30	Находится только в кровати, необходима помощь даже в спокойных играх
20	Часто спит, игры вовсе ограничены очень пассивным участием
10	Не играет, не встает с постели
0	Не реагирует на внешние раздражители

Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- нарушения функции внутренних органов (почек, печени, легких, сердечно-сосудистой системы);
- активные инфекции;
- плохой общесоматический статус (индекс ВОЗ > I);
- резистентность к химиотерапии;
- рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов.

Относительные:

- неуправляемые тяжелые инфекции;
- наличие вирусного гепатита (без активности).

Абсолютные:

- Индекс Ланского менее 80 (70);
- неуправляемые тяжелые инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые) с дисфункцией органов на фоне адекватной терапии;
- активный гепатит, хронический агрессивный гепатит;
- наличие сердечной, печеночной или почечной недостаточность;
- беременность;
- психические заболевания;
- отсутствие подписанного пациентом (для совершеннолетнего), родственниками информированного согласия на проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;

Исследования проводятся для исключения синдромоисходных заболеваний и диагностики осложнений.

2.3 Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

Обследование донора-реципиента перед началом протокола мобилизации:

- осмотр, измерение роста и веса;
- миелограмма (возможно выполнение вместе с центральным венозным катетером) + цитогенетика, MRD (минимальная резидуальная болезнь);
- общий анализ крови (с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы);
- биохимический анализ крови: мочевины, креатинина, глюкозы, билирубина, АСТ, АЛТ, электролиты (K, Na, Ca, Mg, Cl, P);
- коагулограмма (АЧТВ, ПДФ, этаноловый тест, антитромбин III, фибриноген, D димер и др.);
- исследование грибковой и бактериальной колонизации: количественные

культуры кала, смывы полости рта, посевы с языка, слизистой носа, мочи, крови на флору и грибы (Candida, аспергиллез т.д.);

- С-реактивный белок, ревмо-фактор, антистрептолизин - О (ASO), Cold agglutinin;
- Серология:
 - CMV (Ig M,G);
 - EBV (Ig M,G);
 - Токсоплазмоз;
 - ВИЧ,
 - Hbs;
 - anti-Hbc;
 - anti-HCV;
 - вирус простого герпеса Ig M,G (HSV ab Ig M,G 1-2 типа);
 - вирус краснухи;
 - HZV(IgM,IgG);
- PCR: CMV, грибы (аспергиллез), HCV;
- группа крови и Rh-фактор (титр изоглутининов);
- общий анализ мочи и микроскопия;
- рентген органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости;
- ЭКГ;
- ЭХОКГ;
- паразитологическое исследование кала, соскоб на энтеробиоз;
- психологическая подготовка донора, беседа с родителями о возможных осложнениях от операции забора КМ и ПСКК, получение письменного согласия родителей или (у совершеннолетних) донора.

Преднарковое обследование донора-реципиента (до забора КМ/ПСКК):

Основные диагностические мероприятия:

- общий анализ крови;
- Б/х (развернутая) мочевины, креатинин, глюкоза, билирубин, АСАТ, АЛАТ, электролиты (К, Na, Са, Mg, Cl, P);
- анализ мочи, микроскопия;
- коагулограмма (АЧТВ, ПДФ, этаноловый тест, антитромбин III, фибриноген, D димер и др.);
- С-реактивный белок, ревмо-фактор, ASO, Cold agglutinin;
- фенотип эритроцитов (проба Кумбса прямая/непрямая);
- титр изогемагглютининов;
- ЭКГ;
- результаты бак. посевов, инфекционного статуса;
- осмотр врача-анестезиолога.

Дополнительные диагностические мероприятия:

- Р-графия грудной клетки.

Лабораторное обследование перед коллекцией стволовых клеток:

- уровень лейкоцитов, лейкоформула;
- уровень CD34+ периферической крови;
- электролиты Ca/фосфор/Mg;
- коагулограмма PT/aPTT.

Обследование донора-реципиента во время коллекции стволовых клеток:

- осмотр трансфузиолога, анестезиолога, врача онко-гематолога;
- контроль анализа крови, электролитов.

Лабораторное обследование после коллекции стволовых клеток:

- общий анализ крови, уровень лейкоцитов, лейкоформула;
- уровень CD34+ периферической крови;
- электролиты Ca/фосфор/Mg;
- коагулограмма PT/aPTT.

Выписка донора: После забора КМ/ПСКК донор находится под наблюдением анестезиолога.

При нормализации показателей - общий анализ крови, достаточном количестве мобилизованных стволовых клеток выписка.

Обследование реципиента перед кондиционированием:**Госпитализация в отделение для дообследования :*****Анамнез:***

- Достоверная документация первичного диагноза (пересмотр первичных препаратов костного мозга, гистология опухоли, R-грамм и др.);
- Детали предшествующего лечения (кумулятивные дозы антрациклинов, информация об осложнениях химиотерапии, лекарственная аллергия и т.д.);
- Преморбидные медицинские проблемы, которые могут осложнить течение или помешать трансплантации;
- Трансфузионный анамнез: количество трансфузий, их эффективность и реакции.

Исследование статуса заболевания:***Основные диагностические мероприятия:***

- клинический анализ крови + лейкоцитарной формулы тромбоциты + ретикулоциты;
- миелограмма - исследование аспирата костного мозга из 2 точек (при необходимости трепанобиопсия, кариотип);
- оценка первичной локализации опухоли (УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, компьютерная томография, магнитнорезонансная томография (МРТ)).

Дополнительные диагностические мероприятия:

- ликворограмма (при опухолях мозга);
- минимальная резидуальная болезнь (MRD).

Исследование функции и структуры органов:

Основные диагностические мероприятия:

- измерение роста и веса;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ мочи + клиренс креатинина;
- коагулограмма (АЧТВ, ПДФ, этаноловый тест, антитромбин III, фибриноген, D димер и др.);
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства (цветная доплерография печени/Color Doppler Sono of Liver (для определения исходного уровня VOD));
- КТ брюшной полости;
- биохимический анализ крови - о. белок + фракции, креатинин, мочевиная к-та, мочевина, холестерин, глюкоза, билирубин + фракции, АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, амилаза, Ia^{+} , K^{+} , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg, P, тимоловая проба, СРБ;
- Р-графия легких или КТ грудной клетки;
- ЭКГ;
- ЭХО-КГ сократимость с определением фракции выброса левого желудочка, выпот в перикарде;
- психологическая подготовка пациента, беседа с родителями о возможных осложнениях от высокодозной химиотерапии (кондиционирования) ТГСК КМ и ПСКК.

Дополнительные диагностические мероприятия:

- ФГДС (по показаниям);
- спирометрия (по показаниям);
- ЭЭГ (по показаниям);
- КТ черепа (головного мозга);
- панорамный Р снимок зубов;
- Р снимок придаточных пазух носа;
- аудиометрия (по показаниям);
- Эндокринный статус (по показаниям):
 - Гормоны: Т3, Т4, TSH (тироксинсвязывающий г-н), ТГ (тиреостимулирующий г-н);
 - Фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны (девочки подросткового возраста);
 - тестостерон (мальчики подросткового возраста);
 - кортизол.
- иммунология (клеточный и гуморальный иммунитет);
- уровень IgG/M/A;
- уровень лимфоцитов T4/T8.

Инфекционный статус:

Основные диагностические мероприятия:

- Вирусология:
 - Ig G, Ig M к CMV (цитомегаловирус), HSV (вирус простого герпеса), EBV (вирус Эпштейн -Бар), VZV (вирус зостер), VDRL (вирус краснухи),

сифилис;

- ПЦР на инфекции CMV, HSV;
- антигены HbsAg и антитела к ним;
- антигены HCV-Ab и антитела к ним;
- ПЦР к гепатитам В, С;
- паразитология: Ig G, Ig M к токсоплазмозу;
- исследование кала на наличие криптоспоридий;
- исследование грибковой и бактериальной колонизации:
 - количественные культуры кала;
 - смывы полости рта;
 - посевы с языка;
 - слизистой носа;
 - мочи;
 - крови на флору и грибы (Candida, PCR аспергиллез т.д.) q) мазок из зева и носа на BL (дети);
- туберкулезный анамнез, реакция Манту.

Группа крови и изосерология:

Основные диагностические мероприятия:

- группа крови;
- резус фактор.

Дополнительные диагностические мероприятия:

- необычные изогемагглютинины фенотип эритроцитов, реакция Кумбса (прямая/непрямая), титр изогемагглютининов, антитела к тромбоцитам.

Показания для консультации специалистов:

Основные диагностические мероприятия:

- консультация оториноларинголога (снимок придаточных пазух носа) + аудиометрия (по показаниям);
- консультация стоматолога с обязательной санацией ротовой полости;
- консультация невропатолога, неврологический статус;
- консультация хирурга с целью постановки центрального катетера (Hickmann, Браун, порт катетер и т.д.).

Дополнительные диагностические мероприятия:

- консультация офтальмолога (по показаниям);
- консультация гинеколога (по показаниям);
- консультация инфекциониста (по показаниям);
- консультация психолога, психиатра (по показаниям).

Получение письменного согласия родителей или (у совершеннолетних) пациента на ТГСК. (см. приложение 1,2,3)

Получение результатов обследования и формирование истории больного при госпитализации в отделение ТГСК.

2.4 Требования к проведению процедуры/вмешательства:

1-я консультация – междисциплинарный совет по ТГСК — определение даты ТГСК;

2-я консультация:

- информация для родителей от ст. м/с отделения;
- режим отделения, что необходимо принести с собой, режим питания и т.д.;
- заполнение юридических документов (согласие на ТГСК - химиотерапию, мобилизацию, катетеризацию центральных вен и т.д.) (см. приложения 2, 3, 4);
- назначение комплекса обследования;
- определение даты постановки центрального венозного катетера.

Получение результатов обследования и формирование истории больного при госпитализации в отделение ТГСК.

Больные госпитализируются:

- постановка центрального катетера больному;
- начало деконтаминации.

Больные госпитализируются.

Начиная с момента проведения режима кондиционирования целесообразно соблюдение следующих условий:

1. Изоляция пациента в ламинарном боксе. Стерильный режим. Низкобактериальная пища.

2. Профилактика инфекционных осложнений.

Уход за ротовой полостью: 6-10 раз в день полоскание полости рта дезинфицирующими (например, водным раствором хлоргексидина 0,05% (при поврежденной слизистой использование прекращается), или раствором или повидон-йод в разведении 1:20-1:40.

Тщательный, но щадящий уход за зубами и деснами; ограничение использования даже мягких зубных щёток; рекомендуется отдавать предпочтение ротовому душу; при тромбоцитопении или ранимых слизистых использование зубных щёток должно быть исключено, вместо этого необходима дополнительная обработка рта вяжущими средствами.

Профилактика запоров и пареза кишечника: При запорах: лактулоза per os (или другие слабительные препараты), если возможно - очистительная дезинфекция кожи: ежедневное мытье под душем или обтирание водным раствором хлоргексидина, обработка мацераций и повреждений дезинфицирующим раствором, раствором йод повидона.

Необходима ежедневная дезинфекция места пребывания больного с помощью дезрастворов при наличии агранулоцитоза – ежедневная смена постельного и нательного белья. Обязательна личная гигиена родителей и посетителей, мытье рук персонала при входе в палату (бокс).

3. Проведение постоянного клинического и лабораторного мониторинга.

4. Наличие тоннелированного под кожей многолинейного (двух-, трех канального) центрального венозного катетера (ЦВК), устанавливаемого заблаговременно.

5. Введение медикаментов с использованием инфузионных насосов.
6. Применение тромбоконцентрата от одного донора, полученного на сепараторе клеток крови и облученного на гамма-установке перед трансфузией с целью уменьшения иммунизации донорскими лейкоцитами.

Особенностями многолинейного ЦВК являются:

- использование специального рентгеноконтрастного гибкого атромбогенного силиконизированного материала;
- установка кончика катетера в правое предсердие или на границе верхней полой вены и правого предсердия, что имеет большое значение при введении склерозантов;
- баллотирование кончика катетера с каждым сердечным циклом, что уменьшает контакт с эндотелием и вероятность развития тромботических осложнений;
- наличие более одного просвета, что позволяет одновременно вводить химически несовместимые медикаменты.

Вышеуказанные преимущества катетера позволяют использовать его в течение длительного времени — от нескольких недель до нескольких месяцев.

При госпитализации больного в отделение ТГСК проводится дообследование:

- ОАК;
- исследование грибковой и бактериальной колонизации: количественные культуры кала, смывы полости рта, посевы с языка, слизистой носа, мочи, крови на флору и грибы;
- коагулограмма и др. по решению врача.

Начало деконтаминации.

День -10(-9)(-8)(-7) (-6): начало кондиционирования

Манипуляции с КМ (или ПСКК).

Получение и обработка трансплантата ПСКК.

Мобилизация ПСКК у больных может выполняться с помощью цитостатиков (циклофосфан (ЦФ) дозе 3-7 г/м², и др. согласно протокола терапии) в сочетании с ростовыми факторами. ЦФ в дозе 2 или 4 г/м² вводится внутривенно однократно в течение 1 ч (инфузионная терапия 3 л/м²/сутки, месна, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ, филграстим, ленограстим) или грануломоноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ, молграмостим***) вводятся подкожно спустя 24 ч после окончания введения ЦФ (др.), ежедневно в течение 5-6 дней; последнее введение КСФ — непосредственно (за 2 часа) перед последним лейкоферезом. Выполнение лейкофереза начинается в ранней фазе восстановления клеток периферической крови после миелосупрессии.

Аферез ПСКК проводят обычно на 4-й, 5-й и 6-й дни. В это время наблюдается значительное повышение количества лейкоцитов периферической крови (в 4-10 раз), сопровождающееся увеличением уровня клеток-предшественников различных линий гемопоэза (CD34+). Критерием адекватности дозы ПСКК для аутологичной трансплантации является количество мононуклеарных клеток (МНК) превышающее 4-8-10⁸/кг, или количество CD34+ клеток более 5-10⁸/кг.

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток у доноров при помощи Г-КСФ (препараты «Филграстим» или «Ленограстим»). Г-КСФ целесообразно применять у доноров, используя следующую схему: Г-КСФ 10 мкг/кг/сут п/к или 24 часовой инфузией или разделенной на 2 введения по 5 мкг/кг п/к/ в/в (вводится 1 - 2 флакона в день в зависимости от массы тела донора) в течение 5-6 дней.

При медуллобластоме стимуляция проводится с 1 по 4 день 10 мкг/кг/сут 24 часовой инфузией (или разделенной на 2 введения по 5 мкг/кг п/к, в/в) на 5 и дни стимуляции 1кратно 10 мкг/кг/день п/к.

Ежедневно необходимо контролировать общий анализ крови, CD34+ клеток (для коллекции ПСКК на день забора - лейкоциты более 3,000, гемоглобин более 100 г/л; тромбоциты более 50-70 x 10⁹/л. Забор ПСКК - день 4-5-6.

Протокол коллекции костного мозга начинается при ТНК (total nuclear cells) 2 x 10⁸/кг, МНК: 1 x 10⁸/кг.

Для коллекции ПСКК проводится большой объем лейкофереза: 15-20 литров, обработка течение 2-4 последовательных дней пока критерии МНК не встречаются. Коллекция ПСКК выполняется на сепараторе клеток крови.

Костный мозг: забор, манипуляции, хранение, переливание.

Забор костного мозга (при отрицательном МРБ, отсутствие поражения костного мозга). Забор костного мозга производится в стерильной операционной под общим обезболиванием.

Специальное оснащение.

Стерильный столик:

- 6 игл с мандренами для пункций костного мозга;
- 2 железных стакана для промывки шприцев;
- 8 шприцев по 20 мл, 2 шприца - по 50 мл; 2 шприца по 1 мл;
- поднос;
- раствор NaCl 0.9% - 200 мл налить в один стакан и добавить 20000 ЕД гепарин натрия (4 мл);
- 2 (и более) мешка для забора костного мозга с антикоагулянтом ACD 50 мл;
- 40 салфеток.

Нестерильный столик: электронные весы.

Процедура забора костного мозга.

Аспирация костного мозга выполняется под общей анестезией путем множественных пункций задних гребней подвздошных костей, выполняется одновременно двумя манипуляторами с обеих сторон. За одну аспирацию следует получать в среднем 5 мл-10 мл костного мозга. Ожидаемый объем составляет 10-15 мл/кг массы тела, до 20 мл костного мозга/кг массы тела донора (в случае если вес реципиента превышает вес донора расчет производится на вес донора). При этом выход моноклеарных клеток должен быть не менее 2x10⁸/кг массы тела реципиента. Забранный костный мозг помещается в пакет (500мл) с ACD-A(68мл) и гепарин натрия (10 ЕД гепарин натрия на 1 мл КМ, на 300 мл КМ 50 мл раствора, содержащего 15000 ЕД гепарин натрия на 200 мл ACD).

Для уменьшения объема миелоинфузии проводится плазмаэкстракция.

Оптимальное количество гемопоэтических стволовых клеток для ТГСК.

	Костный мозг	ПСК
Лейкоциты ($\times 10^8/\text{кг}$)	2(0.5-7.0)	8(3.0-50.0)
CD34+ ($\times 10^6/\text{кг}$)	3(0.7-15.0)	7-8 (3.0-40.0)
CFU-GM ($\times 10^4/\text{кг}$)	6(1-24)	47(14-390)
CD3 ($\times 10^6/\text{кг}$)	<30	<300

КРИТЕРИИ АДЕКВАТНОСТИ ДОЗЫ ГСК.

Аутологичные ГСК. Количество CD34+ клеток, необходимое для успешной аутотрансплантации должно составлять $> 2 \times 10^6/\text{кг}$, МНК $> 2 \times 10^8/\text{кг}$, КОЭ-ГМ $0.550 \times 10^4/\text{кг}$.

Хранение КМ (ПСКК):

Костный мозг (или ПСКК) при аутотрансплантации, после концентрации и, при необходимости, очистки, подвергается криорезервации в компьютеризированном замораживателе со скоростью 1 градус/мин до - 170 гр. С, а затем помещается в резервуар с жидким азотом.

Процедура размораживания и трансплантации ГСК

Протокол размораживания ГСК Необходимое оборудование, материалы:

- Водяная баня большого объема: 37°C.
- Стерильная дистиллированная вода (физ. раствор) 5 л для водяной бани.
- Шприцы 20 мл (50 мл) с иглами (4 шприца), периферическим катетером или «бабочками» 18 G, 20 G.
- Система для переливания крови.
- Стерильный набор (марлевые салфетки 10 шт, стерильные пеленки 2 шт, йод повидон, карцанг 1шт, стерильные упаковочные полиэтиленовые пакеты 2 шт).

Описание процедуры.

Разморозка.

Вынуть криопакет из хранилища с жидким азотом и подождать 2—3 минуты.

В день трансплантации (день 0) пакеты с замороженным трансплантатом, которые хранились в емкости с жидким азотом, доставляются в палату реципиента (пациента) в транспортном контейнере.

Для размораживания трансфертный криопакет с костным мозгом (или ПСКК) в стерильном пластиковом пакете помещают в водяную баню-термостат большого объема. Размораживание производится непосредственно у постели больного. Размораживание пакетов производится в асептических условиях в водяной бане при температуре 37°C непосредственно перед реинфузией взвеси гемопоэтических стволовых клеток реципиенту. Как только трансплантат разморожен, сразу извлечь пакет из водяной бани.

После размораживания трансфертный пакет на стерильном столе тщательно обрабатывают дезинфицирующим средством (йод повидон) со всех сторон, просушивают.

Процедура трансфузии гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Трансфузия КМ или ПСКК проводится в день 0 в периферическую вену. За 30 мин до начала миелоинфузии проводится премедикация, состоящая из внутривенной струйной инфузии противошоковых и диуретических препаратов. Пациент получает лекарственные препараты:

Клемастин 0,025 мг/кг в/венно или Прометазин 0,02 мл/кг, дифенгидрамин, хлоропирамин, Морфин гидрохлорид (по показаниям) диазепам, дексаметазон 0,2 мг/кг или метилпреднизолон, фуросемид 0,5 мг/кг.

КМ или ПСКК должны быть перелиты при помощи инфузионной системы для переливания крови (шприцы). Время трансфузии, в зависимости от объема костного мозга и массы реципиента. Скорость трансфузии соответствует быстрой гемотрансфузии. Инфузия КМ или ПСКК 3-5 мл/минуту, переливание прекращается, проводится наблюдение за пациентом, контролируется пульс, АД, ЧД, цвет кожи, измеряется температура тела. Эта процедура повторяется еще дважды. После 10-20 мл нормальной трансфузии продолжить переливание 10-20 мл/минуту. Параллельно переливанию ПСКК проводится инфузионная терапия.

В связи с низкой температурой инфузируемой смеси и угрозой развития осложнений целесообразно проведение мониторинга показателей деятельности сердечнососудистой системы. В большинстве случаев при введении охлажденной клеточной взвеси наблюдается брадикардия. *В отдельных случаях наблюдаются следующие осложнения:* одышка, кашель, тошнота, рвота, кожная реакция по типу эритемы, артериальная гипертензия, гиперсаливация. Реинфузия размороженных клеток часто сопровождается незначительным гемолизом, требующим контроля уровня гемоглобина и эритроцитов крови, а также выполнения серии общих анализов мочи.

Мониторинг: пульс, АД, ЧД проводится каждые 15-30 минут. При появлении гемоглобинурии назначается форсированный диурез. После трансфузии образцы стволовых клеток направляются на исследование (бактериальный и грибковый контроль стволовых клеток, уровень лейкоцитов, формула, уровень CD34+).

При необходимости вторую дозу КМ (ПСКК) размораживают перед завершением инфузии первой дозы. Возможна непрерывная инфузия метилпреднизолона на физ растворе в/в с 8 часов утра до 20 часов вечера

Трансфузиологическая тактика:

Гемотрансфузионная терапия:

- с целью снижения иммуногенности, с целью профилактики посттрансфузионной реакции «трансплантат против хозяина» все компоненты крови переливаемые реципиентам гемопоэтических стволовых клеток, целесообразно подвергать гамма-облучению и трансфузировать с использованием антилейкоцитарных фильтров, фильтрованные (снижение количества лейкоцитов с целью уменьшения риска аллоиммунизации и вероятности передачи вирусных инфекций) препараты крови.
- препараты гранулоцитов подвергаются только облучению.
- трансплантат ТГСК не фильтруется и не облучается.

- ЦМВ-серонегативные пациенты по возможности получают ЦМВ-серонегативные препараты крови (данная информация должна быть обязательно указана в заявке).

Показаниями к трансфузии эритроцитарной массы являются:

В качестве трансфузионной среды используются преимущественно отмытые эритроциты:

- снижение уровня гемоглобина < 80 г/л и число эритроцитов менее $2,0 \times 10^{12}/л$;
- снижение уровня гемоглобина < 100 г/л в условиях активного кровотечения (продолжительное носовое кровотечение, геморрагический цистит, кровотечение из ЖКТ, легочный геморраж) или при подозрении на внутреннее кровотечение;
- снижение уровня гемоглобина < 100 г/л у клинически нестабильного пациента (полиорганная недостаточность, шок, сепсис, кишечная РТПХ 4 ст);
- снижение уровня гемоглобина < 100 г/л при сопутствующих сердечных, легочных или цереброваскулярных заболеваниях, которые приводят к значительному снижению доставки O_2 в ткани;
- острая потеря крови в объеме $> 15\%$ ОЦК или снижение уровня гемоглобина на 20 мг/дл и более в течение 24 часов;
- уровень гемоглобина < 100 г/л при ожидаемой острой потере крови в объеме 15% ОЦК (при подготовке к хирургическому вмешательству).

Дозировка 10 мл/кг (максимально 15 мл/кг), в/в со скоростью 3-5 мл/кг/час (как правило, трансфузия занимает от 2 до 4 часов).

1 доза – 250 мл, трансфузия более двух доз одновременно не рекомендована.

Показаниями к трансфузии тромбоцитарной массы являются:

Используются тромбоциты, полученные от одного донора методом тромбоцитоза:

- снижение уровня тромбоцитов $< 20\,000/мкл$ в отсутствие активного кровотечения у клинически стабильного пациента;
- уровень тромбоцитов $< 50\,000/мкл$ у пациента с признаками кровотечения, в условиях ДВС синдрома, при быстром падении уровня тромбоцитов в ОАК;
- уровень тромбоцитов $< 80\,000/мкл$ при подготовке к инвазивным процедурам или после них (БАЛ, ФГДС или колоноскопия с биопсией);
- уровень тромбоцитов $< 100\,000/мкл$ в условиях активного жизнеугрожающего кровотечения (требующего трансфузии эритроцитарной массы, кровотечения во внутренне пространство, внутричерепное кровоизлияние, или в условиях высокого риска кровотечений), при подготовке к выполнению биопсии печени

Дозировка: 1 доза на 10 кг веса (70 клеток/10 кг), желательно только от одного донора, в/в со скоростью 10мл/кг/час Минимальное время введения – 30 мин. При наличии трансфузионных реакций в прошлом продолжительность трансфузии может быть медленной (вплоть до 4 часов).

Показания к трансфузии плазмы:

- коагулопатия;
- активное кровотечение;
- массивная трансфузионная терапия.

Дозировка: 10 мл/кг, скорость введения – за 1-1,5 ч.

Премедикация. Премедикация может быть назначена в случае первой в жизни трансфузии препарата крови, или в случае трансфузионного анамнеза с аллергическими реакциями на препараты крови, дифенгидрамин в/в 1% раствор 0,5-1 мг/кг (максимально 50 мг) с промежутками между введениями не менее 4 часов. Клемастин в/в 1% раствор 0,1 мл/год жизни (максимально 2 мг), дексаметазон в/в 0,15-0,2 мг/кг массы тела.

Немедикаментозное лечение:

- изолированные (боксированные) палаты ламинарный поток воздуха низко бактериальная пища;
- усиленное питание - высококалорийная диета с полуторным по сравнению с возрастными нормами количеством белков, витаминизированная, богатая минеральными веществами; при назначении глюкокортикоидов рацион обогащают продуктами, содержащими много солей калия и кальция, при агранулоцитозе туалет полости рта пороновыми щетками, полоскания антисептиками, уход за центральным катетером. Должны использоваться только центральные катетеры из тефлона. Применение катетеров из полиэтилена в силу их высокой тромбогенности и риска развития катетерной инфекции запрещается. Смена катетера по леске запрещается. Правильная обработка рук достаточное количество перчаток, масок, шприцев, изоляция инфекционных больных в палаты с отрицательным давлением, личная гигиена.

1) Лимфомы Ходжкина.

Схема ВЕАМ относится к высокодозному режиму с аутотрансплантацией стволовых клеток. У пациентов с рестриктивной болезнью сердца, доза кармустина (BCNU) уменьшается до 1/3 или выбирается другой альтернативный режим. При ауто-ТГСК используют различные режимы кондиционирования, такие как ВЕАМ, ВЕАМ с эскалацией доз, DНАР, ТМ (тиотепа, мелфалан).

Цикл начинается при: общем удовлетворительном состоянии пациента; перед началом кондиционирования должно быть отсутствие очагов инфекции, нормально функционировать сердце, легкие, мочевыделительная система, гепатобилиарная система, индекс Ланского > 70 (80), нормальная масса тела, лейкоцитах более 2000/мл; гранулоцитах более 500/мл; тромбоцитах более 80000/мл.

Лимфома Ходжкина. Миелоблативный режим кондиционирования ВЕАМ:

Препарат	форма выпуска	сут. доза	количество дней
Кармустин*	1 фл 100 мг для в/в инфузий	300 мг/м ² /дн	день -7
Цитарабин**	раствор для внутривенного введения и эндолюмбального введения 100 мг,	2x200 мг/м ² /дн	день -6, день -5, день -4, день -3
этопозид***	р-р инъекционный для в/в введений 100 мг/5 мл,	200 мг/м ² /дн	день -6, день -5, день -4, день -3
Мелфалан***	50 мг для в/в инфузий	140 мг/м ² /дн	день -2
SCT Стволовые клетки >3,0x10 ⁶ CD 34+/кг			день 0

*в случае рестриктивной болезни легких доза кармустина (BCNU) может быть снижена до 200 мг/м²/дн

**в/в, 2 введениями, 30 мин инфузии с 12 часовым интервалом

***или этопозифос (Etopophos).

***нет в КНФ

ФИО, подпись врача _____

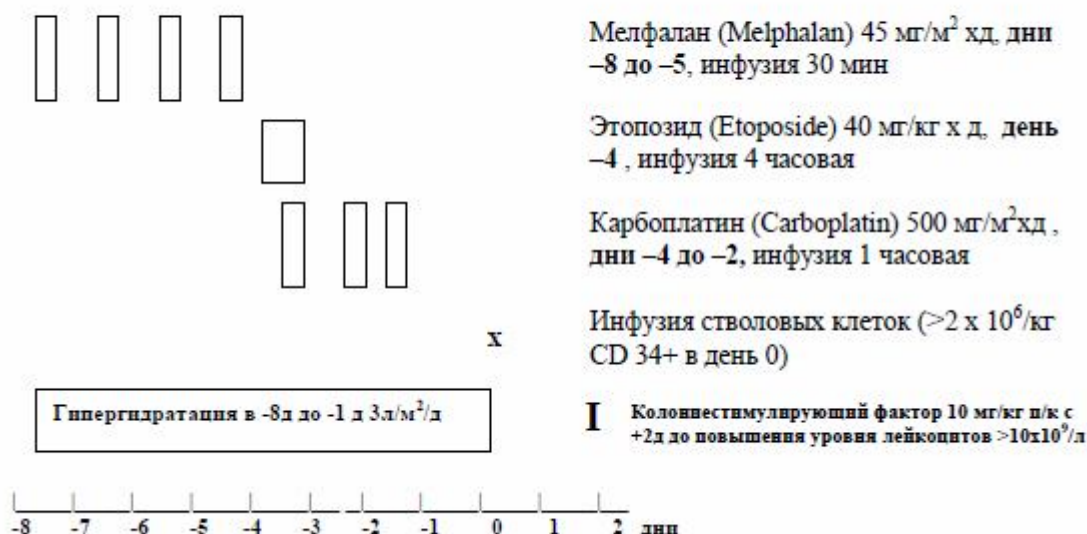
2) Нейробластома.

Протокол для терапии детей с нейробластомой группы высокого риска[4].

Условия проведения терапии:

- Лейкоциты > 2000/рl, лимфоциты>1,000/мл, гранулоциты > 500/μl, тромбоциты > 50.000/ μl;
- Клиренс креатинина > 70 мл/мин/1,73м²;
- Отсутствие печеночной или почечной недостаточности;
- Отсутствие тяжелой легочной и сердечной патологии;
- Отоксичность менее 2;
- Отсутствие инфекционной патологии.

Аутологичная ТГСК, мегатерапия нейробластомы NB 2004-HR



Дозы для младенцев и детей

	младенцы < 1 года и дети < 10 кг	Дети > 1 года и дети > 10 кг	
Мелфалан***	1,5 мг/кг х d	45 мг/м ² х d	дни -8 до -5 инфузия 30 мин
Этопозид	40 мг/кг/д	40 мг/кг/д	день -4 инфузия 4 часовая
Карбоплатин	16,6 мг/кг х д	500 мг/м ² х д	дни -4 до -2 инфузия 1
Инфузия стволовых клеток (> 2 x 10 ⁶ /кг CD 34+ в день 0)	(> 2 x 10 ⁶ /кг CD 34+ в день 0)	(> 2 x 10 ⁶ /кг CD 34+ в день 0)	день 0

***нет в КНФ

Протокол кондиционирования Треосульфан+мелфалан*** для терапии детей с рецидивом ретинобластомы, нейробластомой группы высокого риска,

	Доза/сутки
День -5 Дата:	Треосульфан 1x12 г/м ² в/в, 1 часовая инфузия
День -4 Дата:	Треосульфан 1x12 г/м ² в/в, 1 часовая инфузия
День -3 Дата:	Треосульфан 1x12 г/м ² в/в, 1 часовая инфузия
День -2 Дата:	Мелфалан*** 1x140 мг/м в/в, 30 минутная инфузия
День -1 Дата:	
День -0 Дата:	Стволовые клетки > 3,0x10 ⁶ CD 34+/кг

День с -5 до -1 Дата:	Гиперинфузионная терапия (2000-3000-4000 мл/м сутки в/в, инфузия
-----------------------	--

***нет в КНФ

3) Протокол терапии неходжкинской лимфомы [5].

Протокол для пациентов с В-NHL без поражения ЦНС

Бусульфан***	120 мг/м ² /день, через рот (р.о). в день-8,-7,-6 и-5 (кумулятивная доза 480 мг / м ²) Дневную дозу разделяют на 4 введения, каждые 6-часов При рвоте через 15 мин. после приема: дается полная доза бусульфана. При рвоте через 30 мин. после приема: 50% бусульфана повторяют прием Гидратация с: глюкозой 5%/натрий хлор 0,45% (3.000 мл кв.м/день) калий хлор 7,45% (90 мл/ кв.м /д) антиеметик НТЗ- блокатор Профилактика судорог с фенитоин/финлепсин
этопозид	Этопозид 300 мг/м ² /д, в/в инфузия в течении 4 часов, в день-7,-6 и-5. Так как VP-16 - это химически крайне агрессивный медикамент, нужно использовать совместимые линии вливания и краны 3 канальные Гидратация старт за 2 ч до введения VP-16 и 18 часов после введения VP-16. Скорость вливания: за 2 ч перед VP-16: 200 мл/кв.м/ч в течении 6 ч после VP-16: 200 мл/кв.м/ч и 7-18 ч после VP-16: 125 мл/кв.м/ч от 6-до 12-часов балансирование, мочегонные средства и НТЗ блокаторы после начала терапии, контроль, мониторинг Профилактика судорог с фенитоин/финлепсин/карбозепим
Циклофосфамид	Циклофосфамид 1.500 мг/м ² /д в/в 1 часовая инфузия в день -4, -3 и -2 (кумулятивная доза 4.500 мг/м ²)
День 0	Стволовые клетки ретрансфузия 2 x 10 ⁶ /кг (по возможности необходимая доза 5 x 10 ⁶ /кг) CD34+ клеток.
колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)G-CSF	5 мг/кг/д подкожно (в/в), с дня +1 после ретрансфузии аутологичных стволовых клеток, абсолютное количество нейтрофилов должно превышать 5000 в мкл в течении 3 дней.

***нет в КНФ

ФИО, подпись врача _____

Протокол для пациентов В -неходжкинской лимфомы (В-NHL) с поражением ЦНС:

Бусульфан*** (Busulfan)	120 мг/м ² /день, через рот (р.о). в день-9,-8,-7 и-6 (кумулятивная доза 480 мг / м ²) Дневную дозу разделяют на 4 введения, каждые 6-часов При рвоте через 15 мин. после приема: полная доза Busulfan дается. При рвоте через 30 мин. после приема: 50% бусульфана повторяют прием Гидратация с: глюкозой 5% / натрий хлор 0,45% (3.000 мл / кв.м / день) калий хлор 7,45% (90 мл/ кв.м /д) антиеметик НТЗ- блокатор Профилактика судорог с фенитоин (Phenytoin)
Этопозид	Этопозид 300 мг/м ² /д, в/в инфузия в течении 4 часов, в день-8,-7 и-6 VP-16 может вводиться неразбавленным, однако желательно, в определенном соотношении $1/_{20}$ в комбинации с NaCl 0,9%. Так как VP- 16 - это химически крайне агрессивный медикамент, нужно использовать и вводить совместимые линии вливания и краны 3 канальные. Гидратация с глюкозой 5% / натрий хлор 0,45% (3.000 мл / кв.м / день) калий хлор 7,45% (90 мл/ кв.м /д) Старт за 2 ч до введения VP-16 и 18 часов после дара VP-16. Скорость вливания: за 2 ч перед VP-16: 200 мл/кв.м/ч в течении 6 ч после VP-16: 200 мл/кв.м/ч и 7-18 ч после VP-16: 125 мл / кв.м/ч от 6-до 12-часов балансирование, мочегонные средства и НТЗ блокаторы после начала терапии, контроль, мониторинг Профилактика судорог с фенитоин/финлепсин
Тиотепа***	250 мг/м ² /д в/в 1 часовая инфузия, в день -5, -4, -3 (кумулятивная доза 900 мг/м ²) гидратация: Начало за 12 ч перед 1 тиотепой, до 48 ч после.
День 0	ретрансфузия 2×10^6 /кг (по возможности необходимая доза 5×10^6 /кг) CD34+ кл

колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)G-CSF	5 мг/кг/д подкожно(в/в), с дня +3 после ретрансфузии аутологичных стволовых клеток, абсолютное количество нейтрофилов должно превышать 5000 в мкл в течении 3 дней.
--	---

***нет в КНФ

ФИО, подпись врача _____

4) Терапевтическая линия высокодозной химиотерапии метастатической Медуллобластомы.

4.1. Высокодозная химиотерапия Медуллобластомы. Терапевтическая линия[6]

Условия проведения терапии:

- Лейкоциты $\geq 2000/\mu\text{l}$, гранулоциты $\geq 500/\mu\text{l}$, тромбоциты $\geq 50.000/\mu\text{l}$;
- Клиренс креатинина > 50 мл/мин/1,73 м²;
- Отсутствие печеночной или почечной недостаточности;
- Отсутствие тяжелой легочной и сердечной патологии.

Карбоплатин/этопозид/Тиотепа

Гипергидратация: 3000 мл/м ² /24 часа, с дня -9 до -4
Тиотепа***: 150 мг/м ² , инфузия свыше 1 часа, день -8 до -5. (начинается через 1 час после карбоплатин)
Карбоплатин: 500 мг/м ² /сутки., 96 часовая инфузия,, день -8 до -5
Этопозид (VP-16): 250 мг/м ² /сутки., 96 часовая инфузия,, день -8 до -5 (VP-16-начинается и заканчивается через 6 часов после карбоплатина)
G-CSF: 150 мкг/м ² /день или 5 мкг/кг/день подкожно с дня +5 до абсолютного количества нейтрофилов>1000/μl в течение 3 дней
ТГСК: день 0

***нет в КНФ

Токсичность:

- Тошнота, рвота в течение терапии;
- III-IV мукозит, геморрагический энтероколит;
- депрессия костного мозга;
- Экзантема, другие высыпания;
- Браун обесцвечивание кожи;
- Желтуха с повышенным уровнем печеночных ферментов;
- Пневмония (при восстановлении нейтрофилов).

***Высокодозная химиотерапия метастатической Медуллобластомы.
Терапевтическая линия [6]***

Дата	Дни	Медикамент	Доза	Введение
	(-8)- (-5)	Тиотепа*** 150 мг/м ² /день Начинают за 1 час до карбоплатин	мг	Короткая инфузия 1 часа
	(-8)- (-5)	Карбоплатин 500 мг/м ² /день	мг	Длительная инфузия 24 часа
	(-8)- (-5)	Этопозид 250 mg/m ² Начинается через 6 час после карбоплатин	мг	Длительная инфузия 24 часа
	(-9)- (-4)	Гидратация 3000 мл/м ² /сутки Декстроза 5% или 0,9% NaCl 3000 мл/м ² KCl 7,45% 60 мл/м ² Магния сульфат 60 мл/м ² Ранитидин 5 мг/кг	мл	Длительная инфузия 24 часа => мл/ч
			мл	
			мл	
			мл	
	(-8) - (-3)	5 -НТЗ -антагонисты	мг	перорально/ в/в 1-3 /дни
	(-8)- (-5)	MTX интравентр 2мг	2 мг	интравентр.
	0	Трансфузия ТГСК		
	с (+5)	Колонистимулирующий фактор (G-CSF) 5 мкг/кг/день до абсолютного количества нейтрофилов (АКН) >1000/мл в течение 3 дней	мкг	п/к, в/в

При задержке диуреза 1/3 манитол 20% 40 мл/м² (8 г манита/м²) 15 минутная инфузия.

Гиперинфузионная терапия декстроза 10% и раствора натрия хлорида 0,9% в соотношении 1:1

***нет в КНФ

ФИО, подпись врача _____

4.2.Терапевтическая линия метастатической Медуллобластомы.

Двойная высокодозная химиотерапия при MET-HIT 2000-BIS4:

Условия проведения терапии:

- Лейкоциты $\geq 2000/\mu\text{l}$, гранулоциты $\geq 500/\mu\text{l}$, тромбоциты $\geq 50.000/\mu\text{l}$;
- Клиренс креатинина > 50 мл/мин/1,73 м² ;
- Отсутствие печеночной или почечной недостаточности ;
- Отсутствие тяжелой легочной и сердечной патологии ;
- Отсутствие резистентности к химиотерапии и тяжелых неврологических нарушений .

Высокодозная химиотерапия Медуллобластомы: Карбоплатин+Этопозид

Гипергидратация: 3000 мл/м ² /24 часа, с дня -9 до -4
Карбоплатин: 500 мг/м ² /сутки., 96 часовая инфузия,, день -8 до -5
Этопозид (VP-16): 250 мг/м ² /сутки., 96 часовая инфузия,, день -8 до -5 (VP-16- начинается и заканчивается через 6 часов после карбоплатина)
Метотрексат 2мг/день интравентрикулярно день -8 до-5
G-CSF: 150 мкг/м ² /день или 5 мкг/кг/день подкожно с дня +5 до абсолютного количества нейтрофилов>1000/μl в течение 3 дней
ТГСК: день 0

Токсичность: Тошнота, рвота, мукозит III-IV, геморрагический энтероколит Желтуха с повышенным уровнем печеночных ферментов Пневмония (при восстановлении нейтрофилов)

Терапевтическая линия [6]:**Высокодозная химиотерапия медуллобластомы: Карбоплатин+ Этопозид (Carboplatin/VP16)**

Дата	Дни	Медикамент	Доза	Введение
	(-8)- (-5)	Карбоплатин 500 мг/м ² /день	мг	Длительная инфузия 24часа
	(-8)- (-5)	Этопозид 250 mg/м ² Начинается через 6час после карбоплатин	мг	Длительная инфузия 24часа
	(-9)- (-4)	Гидратация 3000 мл/м ² /сутки Декстроза 5% или 0,9% NaCl 3000 мл/м ² KCl 7,45% 60 мл/м ² Магния сульфат 60 мл/м ² Ранитидин 5 мг/кг	мл мл мл мл	Длительная инфузия 24часа => мл/ч
	(-8) - (-3)	5 -НТЗ -антагонисты	мг	перорально/ в/в 1-3 /дни
	(-8)- (-5)	MTX интравентр 2 мг	2 мг	интравентр.
	0	Трансфузия ТГСК		
	с (+5)	G-CSF 5 мкг/кг/день до АКН >1000/мл в течение 3 дней	мкг	п/к

При задержке диуреза 1/3 манитол 20% 40 мл/м² (8 г манита/м²) 15 минутная инфузия.

Гиперинфузионная терапия декстроза 10% и раствор хлорида натрия 0,9% в соотношении 1: 1

ФИО, подпись врача

4.3 Высокодозная химиотерапия *Медуллобластомы*:

Гипергидратация: 3000 мл/м2/24 часа, с дня -9 до -4
Thiotepa/Cyclophosphamid
Тиотепа***: 300 мг/м2/сутки., инфузия свыше 1 часа, день -4 до -2
Циклофосфамид: 1500 мг/м2/сутки., инфузия в течение 1 часа., день -4 до -2
Метотрексат 2мг/день интравентрикулярно день -8 до-5
МЕСНА: 500 мг/в/в болюс с первой дозой циклофосфамида день 1500 мг/м2, в сутка, день с -4 до -1
G-CSF: 150 мг/м2/день или 5 мкг/кг/день подкожно с дня +5 до абсолютного количества нейтрофилов>1000/д.! в течение 3 дней
ТГСК: день 0

***нет в КНФ

Токсичность: Тошнота, рвота в течение терапии, III-IV мукозит, геморрагический энтероколит. Желтуха с повышенным уровнем печеночных ферментов. Пневмония (при восстановлении нейтрофилов). Фанкони синдром, эритема, десквамация эпителия.

Условия проведения терапии:

- Лейкоциты > 2000/рl, гранулоциты > 500/рl, тромбоциты > 50.000/рl;
- Клиренс креатинина > 50 мл/мин/1,73 м²;
- Отсутствие печеночной или почечной недостаточности;
- Отсутствие тяжелой легочной и сердечной патологии;
- Отсутствие резистентности к химиотерапии и тяжелых неврологических нарушений;
- Нет манифестации синдрома Фанкони.

Высокодозная
химиотерапия
Медуллобластомы:
Тиотепа*/Циклофосфамид**

Дата	Дни	Медикамент	Доза	Введение
	(-4)- (-2)	Тиотепа*** 300 мг/м ² /день	мг	Короткая инфузия 1 часа
	(-4)	Месна 500 мг/м ² /день	мг	Длительная инфузия 24 часа
	(-4)- (-2)	Циклофосфамид 1500 мг/м ² /день	мг	Длительная инфузия 24 часа
	(-5)- (-1)	Гидратация 3000 мл/м ² /сутки Декстроза 5% или 0,9% NaCl 3000 мл/м ² KCl 7,45% 60 мл/м ² Ранитидин 5 мг/кг Месна 1500 мг/м ² с -4 по -1 д	ml ml ml ml	Длительная инфузия 24 часа => мл/ч
	(-4) - (-1)	5 -НТЗ -антагонисты	мг	перорально/ в/в 1-3 /дни
	(-4) - (-1)	MTX интравентр 2мг	2 мг	интравентр.
	0	Трансфузия ТГСК		
	с (+5)	G-CSF 5 мкг/кг/день до АКН >1000/мл в течение 3 дней	мкг	п/к

При задержке диуреза 1/3 манитол фуросемид 0,5 мг/кг болюсно

Г гиперинфузионная терапия декстроза 10% и раствор натрия хлорида 0,9% в соотношении 1: 1

***нет в КНФ

5. Протокол терапии Саркомы Юинга [7].

Саркома Юинга - стадия IV или локальный рецидив после достижения ремиссии, регресс опухолевой массы.

Мобилизация ГСК проводится после 3-4 цикла протокола VIDE.

Химиотерапия высокой дозой бусульфана + мелфалан с аутотрансплантацией ГСК

Пациенты, получают бусульфан + мелфалан консолидацию как цикл 8.

		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Бусульфан*** в/в	0 ч		X	X	X	X			
Взрослые:	6 ч		X	X	X	X			
0.8 мг/кг (BW)	12 ч		X	X	X	X			
Дети и подростки:	18 ч		X	X	X	X			
<9 кг = 1 мг/кг BW									
9-16 кг = 1.2 мг/кг BW									
16-23 кг = 1.1 мг/кг BW									
23-34 кг = 0.95 мг/кг BW									
>34 кг = 0.8 мг/кг BW									
Мелфалан*** в/в							X		
140 мг/м ² в/в инфузия									
30 минут.									
Клоназепам перорально, в/в		X	X	X	X	X	X		
0.025-0.1 мг/кг/д									
Инфузия стволовых клеток									X
(минимум. 3 х 10 ⁶ /кг CD 34+)									

***нет в КНФ

Основной план Бусульфан*** + мелфалан*** (BuMel)

день -7	Клоназепам Гидратация
дни -6 до -3	Клоназепам, Бусульфан*** Гидратация
день -2	Клоназепам, мелфалан*** Гидратация
день -1	Клоназепам Гидратация
день -0	Трансфузия ТГСК
день+5 до восстановления	Колонистимулирующий фактор (G-CSF) 5 мкг/кг/день до абсолютного количества нейтрофилов (АКН) >1000/мл в течение 3 дней Вся продукция крови должна быть облучена и лейкофильтрирована (отрицательна CMV).

***нет в КНФ

Высокодозная терапия Треосульфан+мелфалан с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

дни	-5	-4	-3	-2	-1	0
Треосульфан 12 г/м ² /д 1 часовая инфузия	X	X	X			
Мелфадан*** в/в 140 мг/м ² в/в инфузия 30				X		
Инфузия стволовых клеток (минимум. 3 х 10 ⁶ /кг CD 34+)						X

***нет в КНФ

Основной план Треосульфан+мелфалан***

день -5 до -3	треосульфан Гидратация
дни -2	Мелфалан*** Гидратация
день -1	Гидратация
день -0	Трансфузия ТГСК
день+5 до восстановле ния	Колонистимулирующий фактор (G-CSF) 5 мкг/кг/день до абсолютного количества нейтрофилов (АКН) >1000/мл в течение 3 дней. Вся продукция крови должна быть облучена и лейкофилтрирована (отрицательна CMV).

***нет в КНФ

Препараты и ежедневная и кумулятивная доза

Препарат	Возраст	ежедневная доза	кумулятивная доза
Мелфалан***		140 мг/м ² /д	140 мг/м ² /д
Бусульфан***	Взрослые:	3.2 мг/кг/д	12.8 мг/кг/д
	Дети и подростки:		
	<9 кг	4.0 мг/кг/д	16 мг/кг/д
	9-<16 кг	4.8 мг/кг/д	19.2 мг/кг/д
	16-23 кг	4.4 мг/кг/д	17.6 мг/кг/д
	>23-34 кг	3.8 мг/кг/д	15.2 мг/кг/д
	>34 кг	3.2 мг/кг/д	12.8 мг/кг/д
Треосульфан		12 г/м ² /д	36 /м ² /д

***нет в КНФ

6. Рабдомиосаркома [8].

Строгий подход к высокодозной химиотерапии (HDCT).

Забор стволовой клетки:

Мобилизация стволовой клетки может быть выполнена после первого ICE блока.

Может быть повторено после второго ICE в случае необходимости.

Стимуляцию стволовых клеток с помощью колониестимулирующего фактора G-CSF, в дозе 10 мкг/кг/д. G-CSF рекомендовано начинать через 24 часа после последней дозы химиотерапии до завершения сбора. Аферез может начаться после третьего дня.

- общее количество содержания CD34 клеток 3×10^6 клеток/кг CD34.
- один контейнер необходим для высокодозной терапии, другой необходим как резервная доза.

Циклофосфамид для мобилизации ГСК:

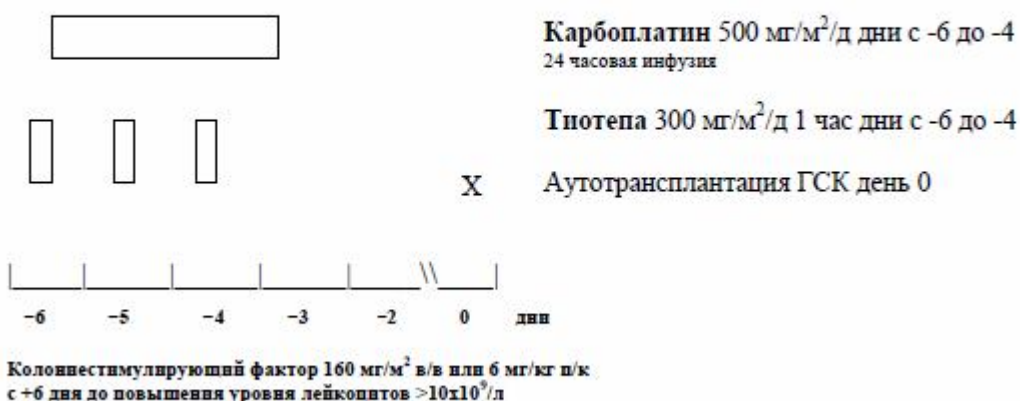
Эта терапия в общем не рекомендуется для всех пациентов, но это может быть выполнено в случаях с трудной мобилизацией стволовой клетки.

- Гидратация: 3000 мл/м²/д за 24 часа;
- Месна 1300 мг/м² в/в струйное введение перед введением циклофосфамида
- Циклофосфамид 4000 мг/м² в течении 4 часовой инфузии;
- Месна 4000 мг/м²/д за 24 часа

Условия начала протокола:

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие признаков инфекции;
- отсутствие инфицирования;
- сердечная функция: ЭХОКГ (ФС > 28 %) или RNV (LVEF > 50 %);
- уровень гемоглобина: > 80 г/л;
- тромбоциты: > 100.000/мм³;
- нейтрофилы: > 1000 / ^1;
- клиренс: > 70 мл/мин/1,73м²

Высокодозная химиотерапия карбоплатин/тиотепа



Высокодозная химиотерапия карбоплатин/тиотепы

дни	карбоплатин	Тиотепы***	ТГСКК
-6	500 мг/м ² /д	300 мг/м ² /д 1 час	
-5	500 мг/м ² /д	300 мг/м ² /д 1 час	
-4	500 мг/м ² /д	300 мг/м ² /д 1 час	
-3			
0			X
Кумулятивная доза	1500 мг/м ² /д	900 мг/м ² /д	

***нет в КНФ

Условия начала протокола:

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие признаков инфекции;
- отсутствие инфицирования;
- сердечная функция: Эхо (ФС > 28 %) или RNV (LVEF > 50 %);
- уровень гемоглобина > 80 г/л;
- тромбоциты > 100.000/мм³;
- нейтрофилы > 1000 / р1;
- клиренс > 70 мл/мин/1,73 м² • в моче отсутствие гематурии

гидратация: 3 000 мл/м² /д, 24 часа, дни с -6 до -2

колониестимулирующего фактора G-CSF, в дозе 150 мкг/м²/д или 5 мкг/кг/д п/к. день +5 до повышения абсолютного уровня нейтрофилов > 1000 в течении 3 дней

Протокол терапии опухоли Вильмса.

Опухоль Вильмса - гистология высокого риска или химиочувствительный рецидив

Протокол (бусульфан+мелфалан) терапии опухоли Вильмса

		Доза/сутки
День -7 Дата:	Клоназепам 0,05-0,1 мг/кг в/в, или через рот	
День -6 Дата:	Бусульфан*** 4х37,5 г/м или 4х1 мг/кг через рот	x4
	Клоназепам 0,05-0,1 мг/кг в/в, или через рот	
День -5 Дата:	Бусульфан*** 4х37,5 г/м или 4х1 мг/кг через рот	x4
	Клоназепам 0,05-0,1 мг/кг в/в, или через рот	
День -4 Дата:	Бусульфан*** 4х37,5 г/м или 4х1 мг/кг через рот	x4
	Клоназепам 0,05-0,1 мг/кг в/в, или через рот	
День -3 Дата:	Бусульфан*** 4х37,5 г/м или 4х1 мг/кг через рот	x4

	Клоназепам 0,05-0,1 мг/кг в/в, или через рот	
День -2 Дата:	Мелфалан*** 1х140 мг/м в/в, 30 минутная инфузия	
	Клоназепам 0,05-0,1 мг/кг в/в, или через рот	
День -1 Дата:	Клоназепам 0,05-0,1 мг/кг в/в, или через рот	
День -0 Дата:	Стволовые клетки > 3,0x10 ⁶ CD 34+/кг	
День с -7 до -1 Дата:	Гиперинфузионная терапия (3000-4000 мл/м сутки в/в, инфузия	
Сопроводительная терапия: Противорвотная терапия колониестимулирующий фактор (Г-КСФ)		мг/день с дня+

***нет в КНФ

ФИО, подпись врача

*Протокол (треосульфан+мелфалан***) терапии опухоль Вильмса*

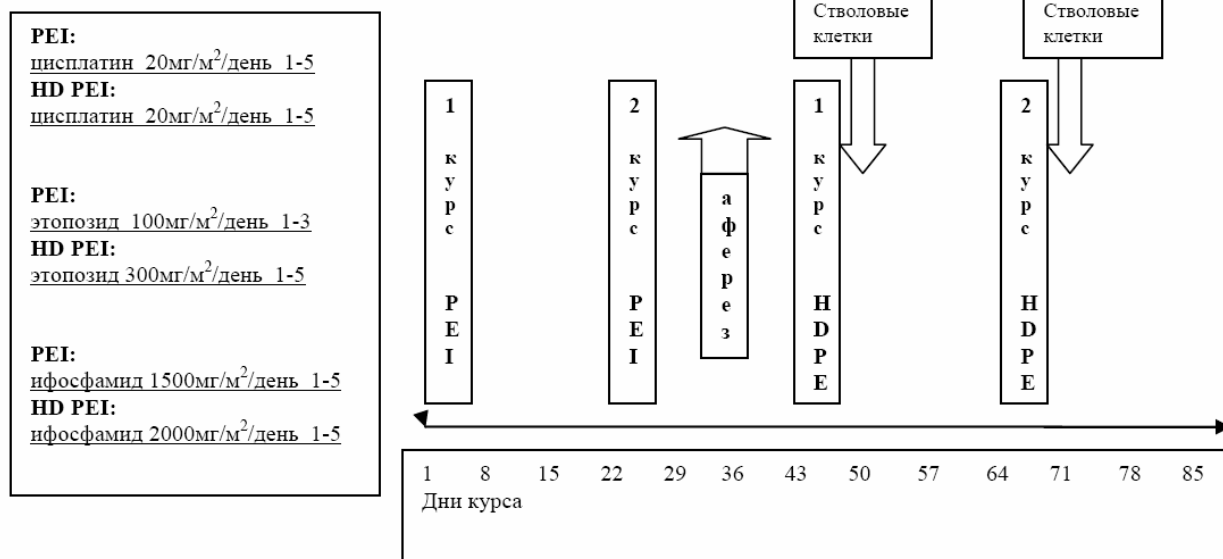
		Доза/сутки
День -5 Дата:	Треосульфан 1x12 г/м ² в/в, 1 часовая инфузия	
День -4 Дата:	Треосульфан 1x12 г/м ² в/в, 1 часовая инфузия	
День -3 Дата:	Треосульфан 1x12 г/м ² в/в, 1 часовая инфузия	
День -2 Дата:	Мелфалан*** 1x140 мг/м в/в, 30 минутная инфузия	
День -1 Дата:		
День -0 Дата:	Стволовые клетки > 3,0x10 ⁶ CD 34+/кг	
День с -5 до -1 Дата:	Гиперинфузионная терапия (2000-3000-4000 мл/м сутки в/в, инфузия	

***нет в КНФ

Негерминоматоз

Протокол терапии интракраниальной злокачественной зародышевоклеточной опухоли [10]

Высокодозная терапия - цисплатин/этопозид/ифосфамид.



Основные принципы подготовки к мобилизации и коллекции стволовых клеток костного мозга

колониестимулирующий фактор G-CSF (10 мг/кг/день подкожно) проводится после первого курса химиотерапии PEI, начинается в день 7 после начала химиотерапии и продолжается до восстановления лейкоцита или увеличения положительного счета клеток CD34 в периферической крови, коллекция стволовой клетки согласно стандартным критериям, (то есть лейкоциты 3 дня выше 2000 / м³ или абсолютное количество нейтрофилов (АНК) выше 1000.

Цель коллекции стволовой клетки должна состоять в том, чтобы достигнуть достаточного числа положительных гемопоэтических стволовых клеток CD34 для переливания после 2 последовательных курсов высокой химиотерапии дозы (HD- PEI) с поддержкой стволовой клетки (то есть $> 1 \times 10^6$ CD 34 положительных стволовых клеток/кг для каждого курса). Это - более низкая доза чем традиционно используемая с миелоаблативными режимами химиотерапии.

Условия начала протокола:

- удовлетворительное общее состояние;
- отсутствие признаков инфекции;
- отсутствие инфицирования стволовых клеток;
- уровень гемоглобина: > 80 г/л;
- тромбоциты: $> 80.000/\text{мм}^3$;
- лейкоциты > 2000 ;
- нейтрофилы: $> 1000 / \text{ц1}$;
- клиренс: > 70 мл/мин/1,73м²;
- аудиограмма: потеря < 40 db в 8000 Hz.

Высокодозная терапия цисплатин/этопозид/ифосфамид (HD-PEI)

препарат	Суточная доза	введение	Дни введения	Кумулятивная доза
цисплатин	20 мг/м ²	1 час	1,2,3,4,5	100 мг/м ²
Этопозид	300 мг/м ²	1 час (до циспластина)	1,2,3,4,5	1500 мг/м ²
ифосфамид	2000 мг/м ²	3 час	1,2,3,4,5	10 000 мг/м ²
Колониестимулирующий фактор	10 мкг/кг	п/к	Старт день 7	
ТГСКК	$> 1 \times 10^6/\text{кг}$	в/в инъекция	7	

Инфузионная терапия (дни 1-6) форсированная монитолом гидратационная терапия

3000 мл/м²/24 ч: режим: декстроза 5% 1500 мл/м²/24 часа _____ мл
NaCl 0,9% 1500 мл/м²/24 часа _____ мл
KCl 7,45% 60 мл/м²/24 часа _____ мл
Са-глюконат 10% 20 мл/м²/24 часа _____ мл
MgCl₂ 10% 20 мл/м²/24 часа _____ мл

МЕСНА 2000 мг/м²/24 час _____ мг

(фуросемид 30 мг/м²/24 час на день 6)

Маннитол 20% (дни 1-5) 40 мл/м инфузия 30 минутная x 5 /день: -3 часа и -¹/₂ часа до и +¹/₂ ч, +3, +6 ч после инфузии цисплатина Противорвотная терапия: ондасетрон***, трописетрон***.

***нет в КНФ

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

1) ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ (Г-КСФ):

После ТГСК с дня «+2, и др» назначается Г-КСФ в дозе 5 (10) мкг/кг/день подкожно или внутривенно до момента восстановления лейкоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютного количества нейтрофилов более 500.

Деконтаминационная терапия:

В качестве кишечной деконтаминации per os рекомендовано назначение противогрибковых препаратов и препаратов, действующих на флору кишечника:

- Нистатин: от 1 года до 3 лет - по 250000 ЕД 3-4 раза в день; старше 3 лет - от 1000000 до 1500000 ЕД в день в 4 приема.
- Амфотерицин В***: суспензия 1мл/2мл х 4 раза в день
- Кларитромицин: 250мг х 2р в день.
- Полимиксин: Детям до 4 лет суточная доза – 100 тыс.ЕД/кг в 3-4 приема; 5-7 лет разовая доза – 350 тыс.ЕД, суточная – 1.4 млн ЕД; 8-10 лет разовая – 400 тыс.ЕД, суточная – 1.6 млн ЕД; 11-14 лет разовая – 500 тыс.ЕД, суточная – 2 млн ЕД.
- Ванкомицин: 40мг/кг/сутки

***нет в КНФ

Кишечная деконтаминация с первого дня от начала режима кондиционирования до д+30. При появлении мукозита III-IV степени кишечная деконтаминация прекращается и возобновляется как только больной начинает принимать питание через рот.

Профилактика бактериальных инфекций:

Ципрофлоксацин 20 мг/кг/сут каждые 12 часов со дня -10 до восстановления гранулоцитов выше 500/мкл при отсутствии кишечной РТПХ.

Амикацин 20 мг/кг/сут на 3 приема с -10 по -3 день.

Профилактика анаэробной инфекции: Метронидазол 20-30 мг/кг.

Амоксициллин 25-40 мг/кг, максимально - 1,5 г/сут/сут с -10 дня.

Профилактика грибковых инфекций:

Профилактика осуществляется на фоне режима кондиционирования и до снижения уровня лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$. На фоне развития лейкопении менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ вопрос о режиме профилактики определяется индивидуально. Амфотерицин В*** (суспензия).

***нет в КНФ

Если имеются бактериологические подтверждения грибковой инфекции, вызванной *Candida spp.*, профилактика проводится – флуконазол.

При аутотрансплантациях флуконазол отменяется при отсутствии грибковой инфекции с момента восстановления гранулоцитов.

Итраконазол (вместо флуконазола) 5-8 мг/кг 1 раз/сут с едой, не в один прием с антацидами - с -14 дня при отягощенном грибковом анамнезе.

Каспофунгин 50 (70) мг/сутки/м² 1 раз в день капельно более 1 часа, микафунгин и др

Профилактика цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции:

Ганцикловир (лечение ЦМВ-инфекции) посттрансплантационный период: после достижения приживления (гранулоциты $>500/\text{мкл}$ в течение 3-х дней) 10 мг/кг в/в на 2 введения - 2 недели, назначается при 2-кратной PCR - позитивности или позитивности на ранние АГ; при клинике, совместимой с висцеральной ЦМВ инфекцией (интерстициальный пульмонит + однократно HHV-8-поз). Рекомендовано определение антигенов ЦМВ методом ПЦР с частотой 1 раз в неделю. В случае обнаружения вируса начать терапию ганцикловиром.

Герпес вирус I и II типов, VZV:

Ацикловир 250 мг/м² x 3 раза в день внутривенно, со дня начала режима кондиционирования до д+30 или 200 мг x 5 раз в день per os. При появлении у больного мукозита $> \text{III}$ степени, или наличии у больного в анамнезе рецидивирующих инфекций, вызванных герпес вирусом I и II типов, или отсутствии у больного профилактики ЦМВ инфекции Ганцикловиром доза Ацикловира увеличивается до 500 мг/м² каждые 8 часов с момента падения лейкоцитов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$. Как только питание через рот становится возможным профилактика осуществляется в дозе 200 мг каждые 5 часов перорально до д+100 или дольше у больных с осложненным течением посттрансплантационного периода.

Пневмоцистная инфекция:

Профилактика пневмоцистной инфекции начинается до трансплантации, в период проведения кондиционирования и возобновляется с момента приживления трансплантата при условии лейкоциты $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $> 75,0 \times 10^9/\text{л}$ и продолжается течение 12 мес, 3 месяца после окончания иммуносупрессивной терапии.

Триметоприм/сульфаметоксазол, в дозе 3-5 мг/кг (по триметоприму) перорально 3 раза в неделю, через день. Отмена через 3 месяца после окончания иммуносупрессивной терапии.

Общая профилактика:

Витамины и микроэлементы: рекомендовано назначение фолиевой кислоты, витаминов В₁, В₂, Д, А. Витамин К 1-2 раз в неделю. При электролитных нарушениях назначить Mg²⁺ (магний В₆, магний сульфат внутривенно).

Профилактика геморрагического цистита:

Месна - общая доза - 180%-200% от дозы циклофосфамида. Режим введения: непосредственно перед началом введения циклофосфамида 80% от дозы циклофосфамида быстрой инфузией, 100% от дозы циклофосфамида вводят постоянной 24-ти часовой инфузией с момента начала инфузии циклофосфамида. Разводить на 5% р-ре декстрозы.

Гиперинфузия с защелачиванием 4 л/м² + фуросемид каждые 6 часов. Режим принудительный мочеиспусканий - каждые 2 часа в течение суток при введении циклофосфамида.

Инфузионная терапия:

Режимы химиотерапии, в данном протоколе требуют 24-часовой инфузии. Объем инфузионной терапии во время проведения ХТ – 3-4 л/м²/сутки за счет назначения: 0,9% раствора натрия хлорид и 5% раствора декстрозы. При необходимости в парентеральном питании суточный объем вводимой жидкости может частично заменяться концентрированными растворами декстрозы и аминокислот. Под суточным объемом вводимой жидкости понимается весь объем жидкости, вводимый внутривенно, включая препараты крови, различные внутривенные инъекции и т.п.

Для поддержания адекватного диуреза при введении больших объемов жидкости применение петлевых диуретиков (фуросемид) может быть рекомендовано под контролем ионного состава крови и периодической коррекцией по калию.

АНТИЭМЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ:

Начинается за 30 минут до первого введения химиопрепарата. При необходимости продолжается 24-48 часов после последнего введения химиопрепаратов. Антиэметическую терапию предпочтительно проводить препаратами блокаторами 5НТЗ рецепторов серотонина (Ондансетрон, гранисетрон, трописетрон в рекомендованных дозировках. Их можно сочетать с глюкокортикоидами (дексаметазон).

Дексаметазон - 0,2 мг/кг - медленно струйно перед введением циклофосфида + НЗ-блокатор, или метилпреднизолон) для усиления противорвотного эффекта. При отсутствии блокаторов серотониновых рецепторов можно назначать нейролептики (хлорпромазин, дроперидол, галоперидол) в сочетании с глюкокортикоидами.

Профилактика веноокклюзионной болезни:

Гепарин натрия из расчета 50-75-100-150 ед/кг/сутки на 4 приема через 6 часов (или непрерывной 24 часовой инфузией) с первого дня начала режима кондиционирования до д+30 (в зависимости от клинической картины гепарин натрия может быть отменен раньше или продолжен) или др.препараты для профилактики и лечения этих осложнений.

Урсодезоксихолевая кислота 10-15 мг/кг/сут - с 1 дня кондиционирования до +35, при гипербилирубинемии дольше.

Профилактика язвенных поражений желудка и пищевода: начало приема антацидов и антисекреторных препаратов с первого дня кондиционирования. Омепразол, алгелдрат+магния гидроксид. Отмена Н2-блокаторов при появлении признаков острой РТПХ. При отсутствии мукозита антациды отменяются. Не назначать совместно с интраконазолом в 1 прием.

Иммуноглобулины в/в: 200 мг/кг со дня -1, далее при снижении уровня IgG ниже 500 мг/дл.

Профилактика цитолитической гиперурикемии:

Аллопуринол 10 мг/кг за 1 день до начала миелоаблативного кондиционирования,

прекращение - на -1 день

2.5 Индикаторы эффективности процедуры:

Ответ на терапию после ТГСК:

- нейтрофильное приживление – повышение уровня лейкоцитов более 1,0 тыс/мкл, абсолютное количество нейтрофилов более 500, в течение трех последовательных дней после трансплантации;
- тромбоцитарное приживление – повышение уровня тромбоцитов более 20 тыс/мкл при отсутствии трансфузий.

3. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА

3.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Омарова Кулян Омаровна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель онкогематологическим блоком РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 2) Тулебаева Айгуль Баязитовна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением ТГСК, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 3) Нургалиев Даир Жванышевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии Филиала КФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства.
- 4) Сарсекбаев Ергали Семгалиевич – врач отделения ТГСК РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 5) Юхневич Екатерина Александровна – и.о. доцента кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», клинический фармаколог.

3.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

3.3 Рецензенты:

- 1) Рамазанова Райгуль Мухамбетовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и гематологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».
- 2) Кемайкин Вадим Матвеевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкогематологии и трансплантации костного мозга Филиала КФ «УМС» Национальный научный центр онкологии и трансплантологии.

3.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

3.5 Список использованной литературы:

- 1) Apperley J., Carreras E., Gluckman E., Masszi T. Haematopoietic stem cell transplantation. //The EBMT Handbook 2012, P683.
- 2) Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Руководство для врачей. – М: МИА, 2003. –907с.

- 3) Протокол терапии лимфомы Ходжкина - EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group-EuroNet (EuroNet-PHL-C1 Version 2009) педиатрическая исследовательская группа Лимфомы Ходжкина.
- 4) Протокол терапии нейробластом - NB 2004-HR, Version 3.00, Нейробластома.
- 5) Протокол терапии неходжскинской лимфомы - B-NHL BFM -04.
- 6) Протокол терапии медуллобластом. Высокодозная химиотерапия. MET-HIT 2000-AB4 (stPNET). Опция высокодозной химиотерапии предназначена для метастатической медуллобластомы.
- 7) Протокол лечения Саркома Юинга - стадия IV или локальный рецидив после достижения ремиссии, регресс опухолевой массы - EWING 2008.
- 8) Протокол терапии рабдомиосаркомы - EUROPEAN RHABDOID REGISTRY V2.2010
- 9) Протокол терапии опухоль Вильмса Nephroblastom SIOP 2001.
- 10) Протокол терапии интракраниальной злокачественной зародышевоклеточной опухоли, негерминоматоз (NON-GERMINOMATOUS GCTs SIOP CNS GCT II, Final Version SIOP CNS GCT II, Final Version 2, 15.06.2011)

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ ЦИТАФЕРЕЗА

Концентрат периферических мононуклеаров, обогащенный стволовыми гемопоэтическими клетками, нашел применение в современной медицине с целью терапии широкого спектра заболеваний, в том числе и при трансплантации при ряде онкологических, гематологических и иммунологических заболеваний.

Для его получения необходима предварительная мобилизация лейкоцитов гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Г-КСФ повышает количество лейкоцитов, а главным образом стимулирует выход стволовых клеток из костного мозга в периферическую кровь. Благодаря мобилизации клеток после назначения Г-КСФ, удастся получить продукт афереза, достаточный для эффективной гематологической реконституции больному после трансплантации. Г-КСФ вводится подкожно в область плеча в течение 5 дней. На пятый день введения, через 3-4 часа после введения препарата проводится процедура цитафереза.

Возможные побочные явления на введения препарата, частота возникновения которых не превышает 20% – возникновение болей в костях, чувство жжения, зуда в месте укола, усталость, редко - повышение температуры, головная боль. Данные эффекты могут сохраняться на протяжении максимум двух суток и исчезают после назначения обычных жаропонижающих препаратов. Возможные отсроченные побочные эффекты Г-КСФ при короткосрочном применении до настоящего времени не описаны.

Забор клеток осуществляется на аппарате «Cobe Spectra» (либо подобные аппараты других производителей) через две локтевые вены (центральные венозные катетеры). Из вены одной руки кровь поступает в аппарат, где происходит отделение гранулоцитов от других клеток крови. Гранулоциты собираются в резервуар, а оставшиеся компоненты крови возвращаются через вену другой руки. Кровопотеря при лейкоцитаферезе составляет не более 100 мл. Для того, чтобы кровь не свернулась в аппарате, используется антикоагулянт – цитрат натрия, который циркулирует в системе. Попадая в организм, он быстро разрушается. Возможные побочные эффекты при попадании цитрата натрия в организм – кратковременное снижение кальция, приводящее к онемению, покалыванию кончиков пальцев. При возникновении данных симптомов производят введение глюконата кальция, которое полностью устраняет неприятные ощущения.

После проведения цитафереза у донора не возникает дефицита лейкоцитов, но может отмечаться кратковременное и обратимое незначительное снижение количества тромбоцитов в крови.

Я, _____

(Степень родства по отношению к ребенку) _____

Проживающий _____ (ая) _____ по

адресу _____

№удостоверения _____ выдан _____,
осведомлен(а) о проводимой процедуре лейкоцитафереза и возможных побочных эффектах.
согласен (на), даю согласие за моего ребенка
(ФИО ребенка, дата рождения)

_____ на осуществление процедуры согласен (на), претензий к врачам не имею.

Дата _____ Подпись _____
Беседа проведена в присутствии врачей _____

_____ Подпись информирующего врача _____
(Ф.И.О.)

Врач – трансфузиолог _____
(Ф.И.О.)

_____ (дата) _____ (подпись)

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ ЗАБОРА (эксфузию) КОСТНОГО МОЗГА

Клетки костного мозга применяются в современной медицине с целью терапии широкого спектра заболеваний.

Забор костного мозга выполняется путем пункций задних гребней подвздошных костей. Получение костного мозга осуществляется под местной или общей анестезией. Возможные побочные явления на введение анестетиков проявляются редко – не чаще, чем в 3-5% случаев. Они включают в себя аллергические реакции, в том числе анафилактические, а также возникновение тошноты и головной боли. Местная анестезия сопряжена с меньшим риском проявления побочных реакций. Данные эффекты могут сохраняться на протяжении одних суток и купируются назначением симптоматической терапии.

Забор большого объема костного мозга (более 1 литра) сопряжен в 0,01% случаев с возникновением жировой или костной эмболии легких, которая не является клинически значимой, такой, как, например, при костных переломах.

После проведения забора костного мозга может наблюдаться умеренная болезненность в местах пункций, купирующаяся введением ненаркотических анальгетиков, и продолжающаяся не более 2-3 дней.

Забор костного мозга осуществляется специалистами, гарантирующими травматическую безопасность органов брюшной полости, крупных сосудов и суставов.

После проведения забора костного мозга в количестве, превышающем 5 мл/кг массы тела, у донора может возникнуть снижение показателей гемоглобина, поэтому, в течение 1 месяца после проведения операции рекомендуется прием препаратов железа и фолиевой кислоты с последующим контролем уровня гемоглобина. В редких случаях может потребоваться гемотрансфузионная терапия.

Я, _____

(Степень родства по отношению к ребенку) _____

Проживающий (ая) по адресу _____

Неудостоверения _____ выдан _____,
осведомлен(а) о проводимой операции по забору костного мозга и возможных побочных эффектах.
На проведение операции согласен (на), претензий к врачам не имею.

Дата _____ Подпись _____

Беседа проведена в присутствии врачей _____

Лечащий врач _____
(Ф.И.О.)

(подпись)

Врач – трансфузиолог _____
(Ф.И.О.)

(дата)

(подпись)

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Мы _____
 ФИО (родителей, опекунов) _____
 Степень родства по отношению к ребенку _____
 Проживающих по адресу _____
 Неудостоверения _____ выдан _____ были
 проинформированы о том, что наш ребенок _____ (ФИО
 ребенка, _____ дата рождения) _____ болен _____ (диагноз _____ пациента):
 _____ г.Алматы «
 » _____ 2012г. Нам даны разъяснения о состоянии здоровья моего ребенка на данный момент, диагнозе, прогнозе заболевания и объеме требуемой медицинской помощи: Мы знаем, что при этом заболевании трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (костный мозг, стволовые клетки крови, пуповинная кровь) является более эффективной терапией для излечения нашего ребенка по сравнению с обычной химиотерапией и другими видами лечения. Для полного уничтожения опухолевых клеток необходимо проведение высокодозной химиотерапии (и радиотерапии) с последующим введением аутологичных гемопоэтических стволовых клеток.. По данным представленной медицинской документации, объективного осмотра, лабораторного и инструментального обследования состояние больного оценено по индексу Карновского: _____%. Характеристика метода лечения (краткое изложение): I. До проведения аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток полное обследование состояния больного: 1. Кроветворной системы, включая цитогенетический (по показаниям), молекулярно-биологический (по показаниям) и иммунологический анализ (по показаниям); 2. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, легких, печени, почек, нервной системы, опорно-двигательного аппарата. 3. Выявление признаков вирусной, бактериальной и грибковой инфекции, включая диагностику с помощью полимеразно-цепной реакции. II. Выполнение аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: 1. Подготовка больного к аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: постановка центрального катетера, деконтаминация кишечника, проведение режима кондиционирования с помощью высоких доз цитостатических препаратов. 2. Инфузия аутологичных гемопоэтических стволовых клеток, полученных с использованием колониестимулирующего фактора грануломоноцитопоза и последующим выделением методом автоматического афереза (миелоэкспузии). 3. Лечение в периоде постцитостатической цитопении и восстановления кроветворения с применением рекомбинантных факторов роста, антибиотиков, микостатиков, противовирусной терапии, инфузий облученных компонентов крови, полученных с помощью автоматического афереза, парентерального питания. Эта терапия может оказать побочные эффекты на любые органы и системы нашего ребенка (в т.ч. выпадение волос, поражение слизистых оболочек, тошнота, рвота, диарея). Основные осложнения и их причины, оценка риска предлагаемого метода лечения: 1. В течении 2-5 недель, а иногда и дольше, после трансплантации ожидается глубокое угнетение иммунитета, которое может повлечь развитие жизненно-опасных инфекционных осложнений (дети сильно подвержены бактериальным, вирусным и грибковым инфекциям) обусловленные длительностью периода цитопении и восстановления кроветворения: сепсис, пневмония, миокардиты, инфекции мочеполовой системы, воспалительные инфильтраты кожи и др., возможны летальные осложнения. До восстановления иммунной системы необходимо пребывание ребенка в стерильных условиях ламинарного бокса. Мы гарантируем исполнение всех правил асептики при уходе за нашим ребенком. Мы знаем, что наш ребенок должен получать низкобактериальную диету, с которой мы ознакомлены.

2. Терапия трансплантации, использование высоких доз цитостатических препаратов (химиопрепаратов) влечет за собой длительное и глубокое снижение иммунитета и может вызывать всевозможную органную токсичность, в том числе и поражение центральной нервной системы (судороги и др), осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма и проводимости, повышение артериального давления), печени (вено-окклюзионная болезнь, гепатит...), почек (почечная недостаточность...), легких (дистресс-синдром легких...), возможны летальные осложнения. Возможен рецидив заболевания. Степень риска предлагаемого метода лечения - крайне высокий риск. Для ребенка

могут потребоваться препараты, не используемые в общепедиатрической практике, но крайне важные для профилактики и лечения осложнений, возникающих после трансплантации. Отказ от использования того или иного препарата или метода обследования может поставить под угрозу исход трансплантации, поэтому мы заранее даем согласие на их применение. После проведения трансплантации нашему ребенку понадобятся трансфузии компонентов крови, облученных с целью профилактики посттрансфузионных осложнений, о возможном риске проведения трансфузий предупреждены (аллергические, пирогенные, гемолитические реакции, контаминация препаратов крови вирусами) и согласны на их проведение. И мы, при отсутствии противопоказаний, сами готовы являться донорами крови. После облучения тела и приема бусульфана может развиваться катаракта, которая лечится с помощью хирургического вмешательства. В дальнейшем может возникнуть отставание в росте и бесплодие. Возможно также поражение центральной нервной системы которое в редких случаях является смертельным. После трансплантации возможен рецидив основного заболевания, однако, с течением времени вероятность его возникновения уменьшается. Ожидаемый результат при положительном исходе: ожидаемая длительность ремиссии: стабилизация заболевания. После проведенного лечения у моего ребенка, по сравнению с его сверстниками, несколько выше риск возникновения онкологических заболеваний. Нам известно, что медицинская услуга отнесена к категории опасных Мы даем добровольное информированное согласие на проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток нашему ребенку. Для правильной оценки состояния нашего ребенка понадобятся различные лабораторные и инструментальные методы исследования. Мы даем согласие на их проведение. Мы информированы и даем согласие на использование биологических сред нашего ребенка (кровь, костный мозг) в исследовательских целях. Согласие мною прочитано, подпись поставлена осознанно. Полученная информация о характере лечения, возможных нежелательных результатах, осложнениях и их причинах мне понятна и достаточна для принятия решения о согласии на предложенную терапию. Я согласен(а) на использование информации о течении моего заболевания (заболевания моего ребенка) в научных целях и педагогическом процессе. Мы информированы о том, что только медицинская, но не конфиденциальная, информация о нашем ребенке будет предоставлена в международные общества по трансплантации костного мозга с целью проведения статистического анализа данных. Мы предупреждены, что после выписки нашего ребенка из стационара будет необходима сопроводительная терапия минимум в течение года, которая должна проводиться амбулаторно по месту жительства. Согласие мною прочитано, подпись поставлена осознанно. Полученная информация о характере лечения, возможных нежелательных результатах, осложнениях и их причинах мне понятна и достаточна для принятия решения о согласии на предложенную терапию.

_____	_____	_____
Дата	Подпись	Расшифровка подписи

_____	_____	_____
Дата	Подпись	Расшифровка подписи

Руководитель учреждения _____

Зав. отделением _____

Лечащий врач _____