

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

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

АЛЛОГЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ДЕТЕЙ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

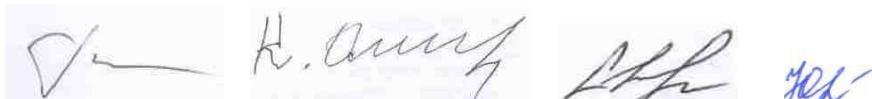
1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
C91.0	Острый лимфобластный лейкоз [ALL]
C92.0	Острый миелодный лейкоз [AML]
C92.1	Хронический миелобластный лейкоз [CML], BCR/ABL-положительный
D46	Миелодиспластический синдром
D46.7	Другие миелодиспластические синдромы
C82	Фолликулярная лимфома
C83	Нефолликулярная лимфома
D80.5	Иммунодефицит с повышенным содержанием иммуноглобулина M [IgM]
D81	Комбинированные иммунодефициты.
D81.0	Тяжелый комбинированный иммунодефицит с ретикулярным дисгенезом
D81.3	Дефицит аденоzindezaminазы
D81.5	Дефицит пуриннуклеозидфосфорилазы
D81.7	Дефицит молекул класса II главного комплекса гистосовместимости
D81.8	Другие комбинированный иммунодефициты
D82	Иммунодефициты, связанные с другими значительными дефектами
Q78.2	Остеопетроз
D76.1	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
D76.3	Другие гистиоцитозные синдромы
E76.0	Мукополисахаридоз I типа
D61.0-	Конституциональная апластическая анемия
D61.8	Другие уточненные апластические анемии
D56	Талассемия
D57	Серповидно-клеточные нарушения

1.2 Дата разработки протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

AB	-	Antibody
BFM	-	Берлин- Франкфурт-Мюнстер
B-NHL	-	В клеточная –неходжкинская лимфома
BU	-	бусульфан



BW	–	Body weight
Campath	–	алемтузумаб
CD	–	клластер дифференцировки
CsA	–	циклюспорин А
FK 506	–	такролимус
FLU	–	флюдоробин
HCV	–	вирусный гепатит С
HLA	–	человеческий лейкоцитарный антиген
HSV	–	герпес симплекс
IBW	–	(Ideal body weight) идеальная площадь тела
Melph	–	мельфалан (алкеран)
MRD	–	минимальная резидуальная болезнь
MTX	–	метотрексат
PGR	–	хороший ответ на преднизолон
PPR	–	плохой ответ на преднизолон
TBI	–	тотальное облучение тела
THIO	–	тиотепа
Thymo	–	иммуноглобулин антитимоцитарный
TREO	–	треосульфан
VP16	–	этопозид
VZV	–	варицела зостер вирус
АД	–	артериальное давление
АКН	–	абсолютное количество нейтрофилов
АллоТГСК	–	Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
Бу (Ви)	–	бусульфан
в/в	–	внутривенно
ВИЧ	–	вирус иммунодефицита человека
ВПГ	–	вирус простого герпеса
Г-КСФ (G-CSF)	–	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
Гр	–	грэй
ГР	–	группа риска
КМ	–	костный мозг
КФ	–	клубочковая фильтрация
КЭК	–	клиренс эндогенного креатинина
ЛГ –	–	лютеинизирующий гормон
ЛТ –	–	лучевая терапия
МДС –	–	миелодиспластический синдром
МКА –	–	моноклональные антитела
МРД (MRD)	–	минимальная резидуальная болезнь
МРТ –	–	магнитно-резонансная томография
НД	–	Несовместимый донор
ОАК	–	общий анализ крови
ОЛЛ	–	острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	–	острый миелобластный лейкоз
ОЦК	–	объем циркулирующей крови
п/к	–	подкожно
ПР	–	полная ремиссия
ПСКК	–	периферические стволовые клетки

Dr. K. Amr 2011

ПХТ	–	полихимиотерапия
ПЦР	–	полимеразноцепная реакция
ПЭТ	–	позиционно-эмиссионная томография
РТПХ/GvHD	–	Реакция трансплантат против хозяина
СД	–	Совместимый донор
СНД	–	совместимый неродственный донор
СРД	–	Идентичные сиблины, совместимый сибллинг(родственный) донор
ТГСК	–	трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ФСГ	–	фоликулостимулирующий гормон
ХМЛ	–	хронический миелобластный лейкоз
ХТ-	–	химиотерапия
ЦМВ (CMV)	–	цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	–	центральная нервная система
ЦФ (Cy, CYCLO)	–	циклофосфамид
ЧД	–	частота дыхания
ЭБВ (EBV)	–	Эпштейн-Барр вирус
ЭКГ	–	электрокардиография
ЭхоКГ	–	эхокардиография
ЭЭГ	–	электроэнцефалография

1.4 Пользователи протокола: онкологи/гематологи/трансплантологи.

1.5 Категория пациентов: дети от 0-18 лет, дети, достигшие 18-летия на этапах терапии.

1.6 Определение [1-5]: Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток – это трансплантации, где в качестве источника гемопоэтических стволовых клеток используются костный мозг, стволовые клетки периферической крови/пуповинная кровь донора.

NB! Технология ТГСК заключается в проведении предтрансплантационной иммуносупрессивной химио-лучевой терапии, призванной обеспечить беспрепятственное приживление донорских стволовых клеток, а также комплекса сопроводительной терапии, которая сделала бы максимально безопасной течение пери- и посттрансплантационного периода [1-5].

1.7 Клиническая классификация [1,6-12]:

ТГСК классифицируется как аллогенная или аутологическая на основании источника гемопоэтических стволовых клеток.

Определение трансплантационных групп:

МСД совместимый родственный донор:

- сингенные (от монозиготных сиблинов);
- геноидентичные (от HLA-идентичных сиблинов) HLA-генотипически идентичный донор или 10 из 10 (высокой степени разрешения – 4 знака на аллель) совместимый донор, если родительские гаплотипы – неизвестны.

МД совместимый донор:

- феноидентичные (HLA «10 из 10,9 из 10» совпадений при типировании высокой степени разрешения (4 знака на аллель)) - совместимые родственные или неродственные.

НД (ММД/MMD) несовместимый донор:

- неполностью/частично совместимые родственные (HLA «8 из 10» совпадений при типировании высокой степени разрешения (4 знака на аллель));

- неполностью/частично совместимые неродственные (HLA «8 из 10» совпадений при типировании высокой степени разрешения (4 знака на аллель).

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

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

Общие показания к процедуре/вмешательству:

- пациенты с показанием к проведению аллогенной трансплантации ГСК, наличием совместимого донора;
- индекс Карновского/Ланского, Шкала оценки соматического состояния Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) > 80-70;
- при лейкоцитах более 2000/мл; гранулоцитах более 500/мл; тромбоцитах более 80000/мл (исключение апластическая анемия и др. заболевания сопровождающиеся угнетением функции костного мозга);
- отсутствие вторичных злокачественных заболеваний.

Показания к проведению аллогенной ТГСК у пациентов с ОМЛ ТГСК от родственного HLA-совместимого донора:

- в первой полной ремиссии – пациенты высокой группы риска (кроме M3);
- во второй полной ремиссии – во всех случаях.

При отсутствии родственного HLA-совместимого донора - ТГСК от неродственного HLA-совместимого (СНД), гаплоидентичного донора, ТГСК пуповинной крови:

- пациенты высокой группы риска;
- пациенты во 2-й полной ремиссии;
- пациенты с рефрактерным течением заболевания.

Показания к проведению аллогенной ТГСК у пациентов с ОЛЛ

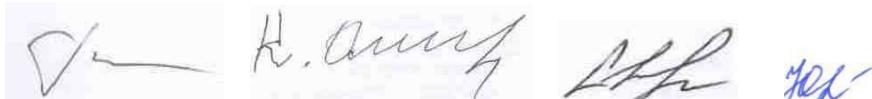
- в первой полной ремиссии - если высокий риск и (или) наличие транслокаций t(9;22); t (4;11) (t(9;22); bcrabl, t (4;11), t(8;14), t (2;8), t (8;22), t (8;21), t (1;19), бифенотипический лейкоз);
- во второй полной ремиссии - после ранних костномозговых или комбинированных рецидивов (до 6 месяцев по окончании поддерживающей терапии);
- в третьей полной ремиссии – во всех случаях.

Показания к проведению аллогенной ТГСК у пациентов с МДС, МПС ТГСК от HLA-совместимого родственного донора:

- пациенты с МДС (RAEB, RAEB-T, RA с моносомией 7, вторичный ОМЛ);
- пациенты с ЮОМЛ с транзиторным ответом на роаккутан;
- при отсутствии родственного HLA-совместимого донора - ТГСК от неродственного HLA-совместимого, гаплоидентичного донора, ТГСК пуповинной крови;
- пациенты с МДС (RAEB, RAEB-T, RA с моносомией 7, вторичный ОМЛ);
- пациенты с ЮОМЛ после терапии индукции, кроме вышедших в ремиссию на терапии роаккутаном.

Показания к проведению аллогенной ТГСК у пациентов с ХМЛ:

- ТГСК от HLA-совместимого родственного донора;
- пациенты с отсутствием гематологического ответа в течение 3 месяцев/цитогенетического ответа в течение 6 месяцев/молекулярной ремиссии в течение 12 месяцев при приеме ингибиторов тирозинкиназы;



- пациенты с «потерей» ответа при приеме ингибиторов тирозинкиназы, несмотря на их смену;
- цитогенетический рецидив;
- пациенты с бластным кризом ХМЛ.

Показания к проведению аллогенной ТГСК при отсутствии HLA-совместимого родственного донора-ТГСК от неродственного HLA-совместимого донора:

- пациенты с «потерей» ответа при приеме ингибиторов тирозинкиназы, несмотря на их смену;
- пациенты с бластным кризом ХМЛ;
- показания к проведению ТГСК определяется протокольным комитетом.

Показания к проведению аллогенной ТГСК у пациентов с семейным ГЛГ ТГСК от родственного HLA-совместимого донора при отсутствии родственного HLA-совместимого донора - ТГСК от неродственного HLA-совместимого, гаплоидентичного донора, ТГСК пуповинной крови:

- все пациенты.

Показания к проведению аллогенной ТГСК у пациентов с В-NHL ТГСК от родственного HLA-совместимого донора при отсутствии HLA-совместимого родственного донора-ТГСК от неродственного HLA-совместимого донора:

- пациенты с резистентным течением/рецидивом заболевания при высокой степени злокачественности в качестве консолидирующей терапии.

Показания к проведению аллогенной ТГСК у пациентов с ЛГМ ТГСК от родственного HLA-совместимого донора при отсутствии HLA-совместимого родственного донора - ТГСК от неродственного HLA-совместимого донора:

- пациенты с резистентным течением или рецидивом заболевания.

Показания к проведению аллогенной ТГСК у пациентов с солидными опухолями:

- в рамках исследовательских протоколов.

II. ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ АЛЛОГЕННОЙ ТГСК ПРИ НЕЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Показания к проведению аллогенной ТГСК у пациентов с АА ТГСК от родственного HLA-совместимого донора (СРД):

- пациенты с тяжелой и сверхтяжелой формами.

Показания при отсутствии HLA-совместимого родственного донора - ТГСК от неродственного HLA-совместимого донора (СНД):

- пациенты при отсутствии ответа на 1 курс иммуносупрессивной терапии в течение 3 месяцев.

Показания к проведению аллогенной ТГСК у пациентов с анемией Фанкони ТГСК от родственного HLA-совместимого донора:

- все пациенты.

Показания при отсутствии родственного HLA-совместимого донора - ТГСК от неродственного HLA-совместимого, гаплоидентичного донора, ТГСК пуповинной крови:

- все пациенты с формированием цитопении и трансформацией в МДС/острый лейкоз.

Показания к проведению аллогенной ТГСК у пациентов с врожденным дискератозом ТГСК от родственного HLA-совместимого донора, при отсутствии родственного HLA-совместимого донора-ТГСК от неродственного HLA-совместимого, гаплоидентичного донора, ТГСК пуповинной крови:

- все пациенты.

Показания к проведению аллогенной ТГСК у пациентов с первичными иммунодефицитами ТГСК от родственного HLA-совместимого донора:

- все пациенты.

Показания при отсутствии родственного HLA-совместимого донора - ТГСК от неродственного HLA-совместимого, гаплоидентичного донора, ТГСК пуповинной крови:



- пациенты с ТКИН.

NB! Всё остальные пациенты – согласно индивидуальным показаниям (решается консилиумом, междисциплинарным советом)

Показания к проведению аллогенной ТГСК у пациентов с метаболическими нарушениями ТГСК от родственного HLA-совместимого донора. При отсутствии родственного HLA-совместимого донора - ТГСК от неродственного HLA- совместимого, гаплоидентичного донора, ТГСК пуповинной крови:

- все пациенты.

Показания к проведению аллогенной ТГСК у пациентов с врожденным гемолитическими анемиями ТГСК от родственного HLA-совместимого донора, при отсутствии родственного HLA-совместимого донора - ТГСК от неродственного HLA- совместимого, гаплоидентичного донора, ТГСК пуповинной крови α- или β-талассемии майор; HbE-β-талассемия:

- трансфузионная зависимость
- возраст ≤16 лет

Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- нарушении функции внутренних органов (почек, печени, легких, сердечно-сосудистой системы);
- активная инфекция;
- плохой общесоматический статус (индекс ВОЗ > I);
- резистентном к химиотерапии рецидиве солидной опухоли/онкогематологического заболевания;
- рефрактерности к трансфузиям тромбоцитов.

Относительные противопоказания к процедуре/вмешательству:

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

Абсолютные противопоказания к процедуре/вмешательству:

- индекс Карновского менее 80 (70);
- неконтролируемые (химиорезистентные) лейкозы;
- неуправляемые тяжелые инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые) с дисфункцией органов на фоне адекватной терапии;
- активный гепатит, хронический агрессивный гепатит;
- наличие сердечной, печеночной/почечной недостаточность;
- беременность;
- психические заболевания;
- отсутствие подписанного пациентом (для совершеннолетнего), родственниками информированного согласия на проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток;
- отсутствие подписанного донором информированного согласия на забор ГСК.

2.3 Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

Основные диагностические мероприятия

Обследование донора:

Предварительное обследование донора перед началом протокола мобилизации, забора стволовых клеток-не позднее 30 дней до ТГСК:

- осмотр, измерение роста и веса;
- общий анализ крови (с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы);
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, глюкоза, билирубин, АСТ, АЛТ, электролиты (K,Na,Ca,Mg,Cl,P));
- коагулограмма (АЧТВ, ПДФ, этианоловый 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;
- исследование на дифтерию (BL,BD);

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;
- герпес зостер - HZV(IgM,IgG);
- реакция Вассермана, микрореакция;
- ПЦР: CMV, грибы (аспергиллез), HCV;
- группа крови и Rh-фактор (титр изоглютининов);
- общий анализ мочи и микроскопия;
- рентген органов грудной клетки;
- УЗИ органов брюшной полости;
- ЭКГ;
- ЭХОКГ;
- паразитологическое исследование кала, соскоб на энтеробиоз;
- туберкулезный анамнез, реакция Манту;
- психологическая подготовка донора, беседа с родителями о возможных осложнениях от операции забора КМ и ПСКК, получение письменного согласия родителей донора или у совершеннолетнего донора;
- тест (отсутствие беременности) у доноров старше 15 лет;
- у доноров старше 18 лет возможен аутологичный забор крови 5 мл/кг;
- справка об инфекционных контактах.

Преднаркозное обследование донора (до забора КМ/ПСКК):

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (развернутая) мочевина, креатинин, глюкоза, билирубин, АСАТ, АЛАТ, электролиты (K,Na,Ca,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;
- R-графия грудной клетки (по показаниям);
- ЭКГ;
- результаты бактериологического посева, инфекционного статуса;
- осмотр врача-анестезиолога.

Лабораторное обследование донора перед коллекцией стволовых клеток ПК/КМ:

- уровень лейкоцитов, лейкоформула;
- уровень CD34+ при коллекции периферической крови;

- электролиты Ca/фосфор/Mg;
- коагулограмма РТ/аРТТ.

Обследование донора во время коллекции стволовых клеток:

- осмотр трансфузиолога, анестезиолога;
- контроль анализа крови, электролитов.

Лабораторное обследование после коллекции стволовых клеток:

- общий анализ крови, уровень лейкоцитов, лейкоформула;
- уровень CD34+ и.др. согласно протоколу деплелии (смотрите протокол);
- электролиты Ca/фосфор/Mg;
- коагулограмма РТ/аРТТ.

Выписка донора:

- после забора КМ/ПСКК донор находится под наблюдением анестезиолога; перевод в отделение осуществляется по совместному решению врача/заведующего отделением и ответственного анестезиолога. При нормализации показателей - общий анализ крови, достаточном количестве мобилизованных стволовых клеток выписка под амбулаторное наблюдение. Последующие посещения поликлиники по показаниям.

Обследование реципиента

Перед кондиционированием

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/помешать трансплантации;
- трансфузионный анамнез (количество трансфузий, их эффективность и реакции).

Исследование статуса заболевания реципиента

Основные обследования:

- клинический анализ крови + лейкоцитарной формулы тромбоциты + ретикулоциты;
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- компьютерная томография;
- магниторезонансная томография (МРТ).

Дополнительные обследования:

- миелограмма – исследование аспирата костного мозга из 2 точек (при необходимости трепанобиопсия, кариотип);
- ликворограмма (при острых лейкозах и опухолях мозга);
- минимальную резидуальную болезнь у больных с гемобластозами bcr/abl, AML/ETO, CBF β /MYH,TCR и т.д.

NB! За 10 дней до начала кондиционирования должны быть предоставлены документированные результаты костномозговой и люмбальной пункций, подтверждающие ремиссию у пациента с ОЛ.

Исследование функции и структуры органов реципиента

Основные обследования:

- измерение роста и веса;
- 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 доплер сонография печени/Color Doppler Sono of Liver -для определения исходного уровня веноокклюзионной болезни/VOD);
- КТ брюшной полости;
- биохимический анализ крови – общий белок + фракции, креатинин, мочевая к-та, мочевина, холестерин, глюкоза, билирубин + фракции, АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза, амилаза, Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Fe^{2+} , Mg, P, тимоловая проба, СРБ.
- Спирометрия;
- Р-графия легких/КТ грудной клетки;
- ЭКГ;
- ЭХО-КГ сократимость с определением фракции выброса левого желудочка, выпот в перикарде;
- КТ черепа (головного мозга);
- панорамный рентген снимок зубов;
- рентген снимок придаточных пазух носа.

Дополнительные обследования:

- ФГДС (по показаниям);
- ЭЭГ (по показаниям);
- аудиометрия (по показаниям).

Эндокринный статус

Основные обследования:

- гормоны на T3, T4, TSH (тироксинсвязывающий г-н), ТТГ (тиреостимулирующий г-н);
- кортизол с 8 летнего возраста;
- фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны;
- тестостерон/эстрадиол.

Иммунология (клеточный и гуморальный иммунитет)

Основные обследования:

- уровень IgG/M/A/E;
- уровень лимфоцитов, развернутая иммунограмма, фагоцитраная активность (T4/T8 и т.д.).

Инфекционный статус

Основные обследования

Вирусология:

- IgG, IgM к CMV (цитомегаловирус), HSV (вирус простого герпеса), EBV (вирус Эпштейн – Бар), VZV (вирус зостера), VDRL (вирус краснухи), сифилис;
- PCR на инфекции CMV, HSV;
- антигены HbsAg и антитела к ним;
- антигены HCV-Ab и антитела к ним;
- ПЦР/PCR к гепатитам В, С и т.д.

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

- посев со слизистой носа
- посев мочи
- мазок с промежности
- почев крови на флору и грибы (*Candida*, аспергиллез т.д.)
- галактоманнан, (PCR аспергиллез)
- мазок из зева и носа на BL (дети)
- туберкулезный анамнез, реакция Манту;

Группа крови и изосерология:

- группа крови;
- резус фактор;
- необычные изогемаглутинины фенотип эритроцитов, реакция Кумбса (прямая/непрямая), титр изогемаглутининов, антитела к тромбоцитам;

Показания к консультациям специалистов:

- консультация ЛОР (снимок придаточных пазух носа) + аудиометрия (по показаниям);
- консультация стоматолога с обязательной санацией ротовой полости;
- консультация хирурга с целью постановки многоканального центрального катетера;
- консультация психолога – предоперационная подготовка пациента, беседа с родителями о возможных осложнениях от высокодозной химиотерапии (кондиционирования) ТГСК КМ и ПСКК.

NB! Консультация узких специалистов по показаниям при наличии сопутствующих патологий.

Обследование за реципиентом после ТГСК:

NB! Терапия кондиционирования, обладая высокой цитостатической и иммуносупрессивной активностью, вызывает токсические эффекты, что требует обязательного динамического наблюдения за состоянием органов и систем организма. С целью минимизации токсических осложнений в течение проведения протокола кондиционирования и последующего нейтропенического периода необходим мониторинг за состоянием больного.

Наблюдение во время проведения ТГСК (с-10 по +30 день):

- измерение температуры тела, пульса, артериального давления, частоты дыхания, центрального венозного давления - каждые 3 часа (при необходимости – каждый час);
- баланс жидкости: внутрь + в/венно – диурез - патологические потери - каждые 3 часа (6,12,24 часа); вес - каждые 12 часов;
- ОАК – ежедневно;
- ретикулоциты, формула, тромбоциты. СОЭ – 2 раза в неделю;
- биохимический анализ крови (белок, мочевина, креатинин, билирубин, глюкоза, К, НА)-ежедневно;
- биохимический анализ крови (Нб плазмы, АЛАТ, АСАТ, ЛДГ, ЩФ, ГГТ, СРП, мочевая кислота, Са, Mg, Р, Cl, Fe, амилаза, клиренс по креатинину) - 2 раза в неделю и по показаниям;
- протеинограмма – 1 раз в неделю;
- ОАМ+ Биохимия мочи – 2 раза в неделю, (при показаниях возможно чаще);
- коагулограмма – 2 раза в неделю и по показаниям; с агрегацией по показаниям;
- посевы на флору (зев, нос, ухо, аксилярная впадина, крайняя плоть или препуциальное кольцо, анус, ранка ЦВК) – 1 раз в неделю;
- рентгенограмма органов грудной клетки – по показаниям, 1 раз в неделю;
- вирусология (гепатиты, CMV, герпес, EBV, токсоплазмоз) – по показаниям-1 раз в 1-2 недели;
- дополнительные методы обследования (УЗИ, КТ) и осмотр узкими специалистами – по показаниям;
- лекарственный мониторинг циклоспорин (CsA level), тачролимус (FK-506 level) по показаниям ежедневный мониторинг, 1-2 раза в неделю;

- АВО, АВО титер (клеток и плазмы (при АВО несовместимости). Скрининг минимальных АВО ab.

2.4 Требования к проведению процедуры/вмешательства:

Этапы предсторонспланационного периода [1,4,6]:

Подбор донора, HLA-типирование реципиента и донора:

- HLA-A, B, C (серологическое типирование/serologic typing)
- HLA-DR, DQ (генетическое типирование/DNA-typing)

Одним из основных факторов, обуславливающих успешность выполнения алло-ТГСК, является подбор донора, совместимого с реципиентом по HLA-системе. Антигены HLA-системы I класса кодируются 17 генами, которые подразделяются на локусы A, B и C. В состав антигенов HLA-системы II класса входит D-регион, специфичность которого определяют 15 генов, в свою очередь разделенные на субрегионы DR, DQ, DP, DN и DO. Наиболее важным из них при алло-ТГСК является субрегион DR.

Типирование антигенов HLA-системы I и II классов может осуществляться при помощи специальных иммунных сывороток в лимфоцитотоксическом тесте, молекулярно-биологическими способами и с помощью моноклональных антител. Определение степени совместимости донора и реципиента по HLA-системе II класса возможно в смешанной культуре лимфоцитов. Идентичность донора с реципиентом по HLA-системе I и II классов свидетельствует о наличии полностью совместимого донора. Несовпадение по 1,2 и 3 антигенам HLA-системы указывает на частичную совместимость.

NB! Донором гемопоэтических стволовых клеток может быть совместимый с реципиентом по HLA-системе здоровый человек без ограничений по возрасту. Различия по группе крови и половой хромосоме при выборе донора значения не имеют.

Условия и последовательность проведения HLA-типирования:

- направляется для HLA-типирования кровь всех пациентов (пациент+ родителей+родных братьев и сестер).
- HLA-типирование периферической крови проводится при уровне лейкоцитов не менее $2,0 \times 10^9/\text{л}$ (для пациентов с апластической анемией при уровне лейкоцитов не менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) и включает HLA-типирование по 2 классам антигенов (HLA-A, B, C, DRB1, DQB1).
- периферическая кровь забирается в стерильные пробирки с антикоагулантом (ЭДТА) в количестве не менее 10 мл и доставляется в лабораторию HLA-типирования в течение 12 часов от момента забора.

NB! Замораживание материала недопустимо. В сопроводительном документе (направлении) указываются анамнестические данные пациента (родственника), перечень антигенов, подлежащих исследованию, сроки проведения.

Алгоритм подбора пар «донор-реципиент» типирование реципиента и всех его сибсов по антигенам I класса системы HLA:

- выбор предполагаемых доноров, совместимых с реципиентом по антигенам локусов, A и B системы HLA;
- типирование реципиента и совместимых с ним сибсов по антигенам гистосовместимости II класса — локусы DR, DQ и DP;
- проведение кроссматч реакции между мононуклеарами и сывороткой крови реципиента и предполагаемых доноров;
- определение фенотипа эритроцитов донора и реципиента по различным антигенным системам;
- постановка СКЛ между клетками реципиента и совместимого сибса;
- проведение теста подвижности лимфоцитов;

NB! Перед проведением ТГСК обязательно осуществление дублирующего типирования донора и реципиента, кондиционирование начинают в случае подтверждения предшествующего результата.

Забор трансплантата осуществляется при соблюдении следующих условий:

- предупреждение донора о возможном ухудшении его здоровья в связи с будущим оперативным вмешательством;
- наличие согласия донора (пациента) на операцию, выраженного в письменной форме и заверенного нотариально (для лиц, не достигших 18-летнего возраста, - письменного заверенного согласия родителей или органа опеки),смотрите приложение №2;
- всестороннее обследование донора и наличие заключения врачей-специалистов о возможности забора стволовых клеток.

Селекция доноров стволовых клеток при HLA-совместимости между стволовыми клетками реципиента и донора:

- приоритет в выборе донора (смотрите обзор доноров, иерархия донора I). В зависимости от результатов HLA типирования, предпочтительным донором является HLA генотипически или фенотипически (методом высокого разрешения , 10/10 алелей).

По результатам HLA ввода, предпочтение отдается донор в следующем порядке:

- идентичные сиблинги (СРД/MSD) – генотипически/фенотипически (высоким разрешением набрав, 10/10 аллелей);
- совместимый донор (СД/MD);
- несовместимый донор (НД/MMD).

более одного донора, выбор донора проводится в соответствие со следующим порядком:

- совместимость по 10/10 HLA-аллелей предпочтительна, чем 9/10;
- аллельная несовместимость предпочтительна над антигенной несовместимостью;
- 10/10 совместимый семейный донор предпочтителен, чем 10/10 совместимый неродственный донор;

Если выявлена несовместимость, предпочтительны следующие доноры:

- HLA I класса: несовместимость по HLA-C предпочтительна, чем несовместимость по HLA-B или A.
- HLA II класса: несовместимость по HLA- DQ предпочтительна, чем несовместимость по HLA-DR.

В дополнении к выбору оптимального донора в зависимости от HLA несовместимости, определяется порядок выбора донора по другим характеристикам.

CMV-статус:

- ЦМВ серопозитивные доноры для ЦМВ серопозитивных реципиентов;
- ЦМВ серонегативные доноры для ЦМВ серонегативных реципиентов.

Пол:

- мужчина или женщина - донор для женщины-реципиента;
- мужчина-донор для мужчины- реципиента;
- женщины-доноры, у которых не было беременностей.

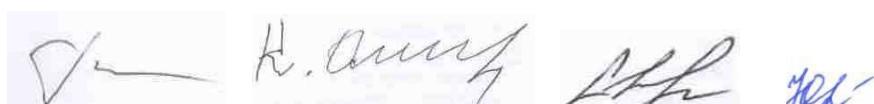
Возраст и масса тела:

- молодые доноры с массой тела, позволяющей проводить забор костного мозга и с достаточной клеточностью.

Источник стволовых клеток:

- костный мозг > ПСКК (PBSC) > ПК(СВ) от СРД, НД/MSD, MD;
- ПСКК (PBSC) = (?) ПК(СВ) = (?) Костный мозг от НД/MMD;
- доступность и готовность донора.

Обзор: иерархия донора I – в соответствии с результатами HLA-типования



Приоритет	Результат HLA типирования	Трансплантационная группа
1	HLA Генотипически или фенотипически совместимый родственный донор сиблинг	СРД (MSD)
2	10/10 совместимый семейный и неродственный донор matched family or unrelated donor	СД (MD)
3	9/10 совместимый семейный и неродственный донор matched family or unrelated donor	СД (MD)
4	меньше чем 9/10 совместимый семейный и неродственный донор less than 9/10 matched unrelated or family donor	НД (MMD)

В случае несоответствия (in case of mismatch):

1	аллельная несовместимость (allele-mismatch)	СД, НД/MD, MMD
2	антигенная несовместимость (antigen-mismatch)	СД, НД/MD, MMD
HLA- несовместимость (mismatch):		
1	Несовместимость по С (C-mismatch)	СД, НД/MD, MMD
2	Несовместимость по А и В (A or B-Mismatch)	СД, НД/MD, MMD
1	DQ-несовместимость (Mismatch)	СД, НД/MD, MMD
2	DRB-несовместимость (Mismatch)	СД, НД/MD, MMD

Иерархия по донору II (дополнительные критерии выбора)

Приоритет	
ЦМВ-статус (CMV Status):	
Пациент ЦМВ IgG положительный (Patient CMV IgG positive):	
1	Положительный ЦМВ IgG донор (Donor CMV IgG positive)
2	Отрицательный ЦМВ IgG донор (Donor CMV IgG negative)
Пациент ЦМВ IgG отрицательный (Patient CMV IgG negative):	
1	Отрицательный ЦМВ IgG донор (Donor CMV IgG negative)
2	Положительный ЦМВ IgG донор (Donor CMV IgG positive)
Пол (Gender):	
Пациент женского пола (Female Patient):	
1	Мужчина донор или женщина (преимущественно не аллоиммунизированная по предварительной беременности) male or female (preferentially not alloimmunized by prior pregnancy) donor
Пациент мужского пола (Male Patient):	
1	Мужчина донор (male Donor)
2	Женщина донор у которой не было беременностей female (preferentially not alloimmunized by prior pregnancy) donor
Возраст (Age):	
1	Молодой донор с массой тела, позволяющей проводить забор костного мозга и с достаточной клеточностью (younger Donor if body weight enables sufficient SC harvest)
2	Старый донор (older Donor)
Источник стволовых клеток (Stem Cell Source):	
ТГСК от СРД/ MSD или СД/ MD (HSCT from MSD or MD):	
1	Костный мозг (Bone Marrow)
2	Периферические стволовые клетки крови (профилактика РТПХ в соответствии для совместимого родственного донора peripheral Blood Stem Cells (CAVE: adjust GvHD-Prophylaxis for matched siblings)
3	Пуповинная кровь с достаточным количеством клеток

	Cord blood with sufficient cell number
ТГСК от НД/ ММД – возможные варианты (HSCT from MMD): possible options	
1	Костный мозг 8/10 не манипулированный
2	ПСКК, гаплоидетичные, с Т/В-клеточной деплацией CD3/ αβ/CD19 объединенные/деплетированные
3	Пуповинная кровь достаточное количество стволовых клеток в дозе
4	ПСКК, гаплоидентичные с CD34+секцией

NB! Этот раздел определяет три группы донорских стволовых клеток. Распределение не основывается на семейных отношениях между донором и реципиентом, основывается на совместимости HLA. Отнесение к группе определяет режим трансплантации (источник стволовых клеток, манипуляции со стволовыми клетками, кондиционирование, РТПХ профилактику).

Группа СРД/MSD:

Совместимый сиблинг донор (брат/сестра):

- HLA идентичный сиблинг донор (в случае неизвестных родительских гаплотипов: 10/10 HLA-идентичный родной брат/сестра, определенных HLA-высоким разрешением типирования).

Группа СД/МД Совместимый донор:

Родственный и неродственный доноры которые 10/10 или 9/10 HLA совместимы, определяемые высоким разрешением HLA-типирования (4 цифры/аллелей).

HLA-типирование и распределение на группы СД/МД:

- HLA-A, B, C, DRB1 и DQB1 от реципиента и донора проводится методом высокого разрешения. Запись HLA типа представляет звездочку и 4 цифры следующие после HLA локуса спецификации, например, DRB1 * 0101;
- для каждого введенного аллеля пациента эти 4 цифры должны быть сравнимы с соответствующими аллелями потенциального донора, за исключением клеток пуповинной крови;
- если нет/только одна разница очевидна, этот донор является совместимым донором (СД/МД);
- в случае гомозиготности результат показан в виде двойного аллеля.

Группа НД/ММД несовместимый донор:

- все родственные и неродственные доноры стволовых клеток с менее 9/10 совместимых HLA совместимых локусов или пуповинной кровью менее 5/6 HLA локусов.

Источники стволовых клеток:

СРД:

- для группы СРД препочитательным источником является костный мозг без проведения ex-vivo Т-клеточной деплации. Минимальная доза мононуклеарных клеток в костном мозге составляет 3×10^8 /кг массы тела реципиента. В случае если забор костного мозга от донора невозможен, в качестве источника используются неманипулированные клетки периферической крови (ПСК). Пуповинная кровь от СРД может быть использована, если содержание CD34+ клеток превышает 2×10^5 /кг массы тела реципиента.

СД:

- в группе СД также препочитательным источником является неманипулированный костный мозг, однако, использование ПСК тоже допустимо. При определенных условиях (низкий вес пациента, высокая клеточность, не доступен или не годен СД), а есть хорошо совместимая (по меньшей мере, 7/8) неродственная пуповинная кровь.

НД:

- оптимальным выбором является ПСК от G-CSF- мобилизованных доноров. ПСК инфильтрируется после CD34+ селекции, или CD3/αβ/CD19 деплекции, соответственно.

Показания к поиску неродственного HLA-совместимого донора:

- поиск неродственного HLA-совместимого донора для пациентов с вышеперечисленными заболеваниями проводится при отсутствии HLA-совместимого (или несовместимого по 1 антигену) родственного донора. Для пациентов с весом менее 20 кг и при отсутствии иных противопоказаний (диагноз, статус основного заболевания, инфекционный статус и т.д.) также проводится поиск неродственной HLA-совместимой пуповинной крови (не менее 7/8). Предпочтительным при выборе неродственного HLA-совместимого донора является донор мужского пола младше 35 лет, с идентичным с реципиентом серологическим статусом в отношении ЦМВ-инфекции.
- поиск неродственного HLA-совместимого донора прекращается у пациентов с ОМЛ/ОЛЛ: при сохранении полной ремиссии в течение 5 лет после окончания поддерживающей терапии, у пациентов с апластической анемией при сохранении полной ремиссии в течение 2 лет на фоне проведения иммunoиспресивной терапии.
- перед проведением ТГСК обязательно осуществление дублирующего типирования донора и реципиента, кондиционирование начинают в случае подтверждения предшествующего результата. NB! Окончательное решение о выборе донора для каждого конкретного пациента осуществляется на совместном заседании руководителей и заинтересованных сотрудников клинических отделений (профильное отделение для данного пациента, отделения ТГСК), руководителя и сотрудников лаборатории HLA-типовирования и координатора по неродственным трансплантациям.

Организация ТГСК;

- консультация – междисциплинарный совет по ТГСК – определение даты ТГСК;
- консультация (совместно с донором-реципиентом).

Определение протокола:

- решение вопроса о режиме кондиционирования и профилактике осложнений;
- информация для родителей от ст. м/с отделения (режим отделения, что необходимо принести с собой, режим питания и т.д.);
- заполнение юридических документов (смотрите приложения 2-4);
- назначение комплекса обследования;
- определение даты постановки центрального венозного катетера.

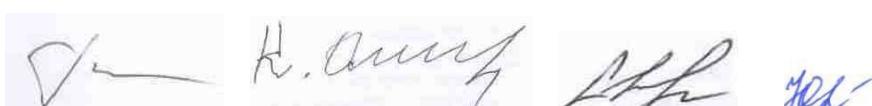
Особенностями многолинейного ЦВК являются:

- использование специального рентгеноконтрастного гибкого атромбогенного силиконированного 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.

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

Начиная с момента проведения режима кондиционирования рекомендуется соблюдение следующих условий:

- изоляция пациента в ламинарном боксе;



- стерильный режим (правильная обработка рук, достаточное количество перчаток, масок, шприцев, личная гигиена);
- низко бактериальная пища;
- при агранулоцитозе туалет полости рта поролоновыми (супермягкими) щетками, полоскания антисептиками;
- проведение клинического и лабораторного мониторинга (показаниям);
- наличие (тоннелированного под кожей) многолинейного (двух-, трех канального) центрального венозного катетера, устанавливаемого заблаговременно. Применение катетеров из полиэтилена в силу их высокой тромбогенности и риска развития катетерной инфекции запрещается:
 - введение медикаментов с использованием инфузионных насосов;
 - применение тромбоконцентрата от одного донора, полученного на сепараторе клеток крови и облученного на гамма-установке перед трансфузией с целью уменьшения иммунизации донорскими лейкоцитами (смотрите раздел гемотрансфузионная тактика).

При госпитализации больного в отделение ТГСК проводится дообследование:

- ОАК;
- коагулограмма;
- исследование грибковой и бактериальной колонизации биологического материала.

День-10(-9)(-8)(-7)(-6) в зависимости от вида кондиционирования: начало кондиционирования.

Корректировка доз для тучных пациентов:

- для тучных пациентов старше 14 лет, доза цитотоксических препаратов рассчитывается на скорректированную идеальную массу тела (AIBW).

Для маленьких пациентов идеальная масса тела (IBW) рассчитывается по формуле:

- у детей < 14 лет: за идеальную массу тела (IBW) принимается вес, соответствующий 50^{ой} процентилю (по центильной таблице) для определенного возраста.

У подростков > 14 лет и взрослых используется скорректированная идеальная масса тела (AIBW): Идеальная масса тела (IBW) и скорректированная идеальная масса тела (AIBW) рассчитываются следующим образом (рост в см. и вес в кг.):

- IBW (кг; мужчина) = $50 + 0.91x$ (рост в см. - 152);
- IBW (кг; женщина) = $45 + 0.91x$ (рост в см. - 152);
- AIBW = IBW + 0.25x (фактическая масса тела - IBW).

Возраст	Длина/рост								Масса							
	Центильный интервал								Центильный интервал							
	1 3 %	2 10 %	3 25 %	4 50 %	5 75 %	6 90 %	7 97 %		1 3 %	2 10 %	3 25 %	4 50 %	5 75 %	6 90 %	7 97 %	
0	46,5	48,0	49,8	51,3	52,3	53,5	55,0		2,7	2,9	3,1	3,4	3,7	3,9	4,2	
1 мес.	49,5	51,2	52,7	54,5	55,6	56,5	57,3		3,3	3,6	4,0	4,3	4,7	5,1	5,4	
2 мес.	52,6	53,8	55,3	57,3	58,2	59,4	60,9		3,9	4,2	4,6	5,1	5,6	6,0	6,4	
3 мес.	55,3	56,5	58,1	60,0	60,9	62,0	63,8		4,5	4,9	5,3	5,8	6,4	7,0	7,3	
4 мес.	57,5	58,7	60,6	62,0	63,1	64,5	66,3		5,1	5,5	6,0	6,5	7,2	7,6	8,1	
5 мес.	59,9	61,1	62,3	64,3	65,6	67,0	68,9		5,6	6,1	6,5	7,1	7,8	8,3	8,8	
6 мес.	61,7	63,0	64,8	66,1	67,7	69,0	71,2		6,1	6,6	7,1	7,6	8,4	9,0	9,4	
7 мес.	63,8	65,1	66,3	68,0	69,8	71,1	73,5		6,6	7,1	7,6	8,2	8,9	9,5	9,9	
8 мес.	65,5	66,8	68,1	70,0	71,3	73,1	75,3		7,1	7,5	8,0	8,6	9,4	10,0	10,5	
9 мес.	67,3	68,2	69,8	71,3	73,2	75,1	78,8		7,5	7,9	8,4	9,1	9,8	10,5	11,0	
10 мес.	68,8	69,1	71,2	73,0	75,1	76,9	78,8		7,9	8,3	8,8	9,5	10,3	10,9	11,4	
11 мес.	70,1	71,3	72,6	74,3	76,2	78,0	80,3		8,2	8,6	9,1	9,8	10,6	11,2	11,8	
1 год	71,2	72,3	74,0	75,5	77,3	79,7	81,7		8,5	8,9	9,4	10,0	10,9	11,6	12,1	
15 мес.	74,8	75,9	77,1	79,0	81,0	83,0	85,3		9,2	9,6	10,1	10,8	11,7	12,4	13,0	
18 мес.	76,9	78,4	79,8	81,7	83,9	85,9	89,4		9,7	10,2	10,7	11,5	12,4	13,0	13,7	
21 мес.	79,3	80,8	82,3	84,3	86,5	88,3	91,2		10,2	10,6	11,2	12,0	12,9	13,6	14,3	
2 года	81,3	83,0	84,5	86,8	89,0	90,8	94,0		10,6	11,0	11,7	12,6	13,5	14,2	15,0	
27 мес.	83,0	84,9	86,8	88,7	91,3	93,9	96,8		11,0	11,5	12,2	13,1	14,1	14,8	15,6	
30 мес.	84,5	87,0	89,0	91,3	93,7	95,5	99,0		11,4	11,9	12,6	13,7	14,6	15,4	16,1	
33 мес.	86,3	88,8	91,3	93,5	96,0	98,1	101,2		11,6	12,3	13,1	14,2	15,2	16,0	16,8	
3 года	88,0	90,0	92,3	96,0	99,8	102,0	104,5		12,1	12,8	13,8	14,8	16,0	16,9	17,7	
3,5 года	90,3	92,6	95,0	99,1	102,5	105,0	107,5		12,7	13,5	14,3	15,6	16,8	17,9	18,8	
4 года	93,2	95,5	98,3	102,0	105,5	108,0	110,6		13,4	14,2	15,1	16,4	17,8	19,4	20,3	
4,5 года	96,0	98,3	101,2	105,1	108,6	111,0	113,6		14,0	14,9	15,9	17,2	18,8	20,3	21,6	
5 лет	98,9	101,5	104,4	108,3	112,0	114,5	117,0		14,8	15,7	16,8	18,3	20,0	21,7	23,4	
5,5 лет	101,8	104,7	107,8	111,5	115,1	118,0	120,6		15,5	16,6	17,7	19,3	21,3	23,2	24,9	
6 лет	105,0	107,7	110,9	115,0	118,7	121,1	123,8		16,3	17,5	18,8	20,4	22,6	24,7	26,7	
6,5 лет	108,0	110,8	113,8	118,2	121,8	124,6	127,2		17,2	18,6	19,9	21,6	23,9	26,3	28,8	
7 лет	111,0	113,6	116,8	121,2	125,0	128,0	130,6		18,0	19,5	21,0	22,9	25,4	28,0	30,8	
8 лет	116,3	119,0	122,1	126,9	130,8	134,5	137,0		20,0	21,5	23,3	25,5	28,3	31,4	35,5	
9 лет	121,5	124,7	125,6	133,4	136,3	140,3	143,0		21,9	23,5	25,6	28,1	31,5	35,1	39,1	
10 лет	126,3	129,4	133,0	137,8	142,0	146,7	149,2		23,9	25,6	28,2	31,4	35,1	39,7	44,7	
11 лет	131,3	134,5	138,5	143,2	148,3	152,9	156,2		26,0	28,0	31,0	34,9	39,9	44,9	51,5	
12 лет	136,2	140,0	143,6	149,2	154,5	159,5	163,5		28,2	30,7	34,4	38,8	45,1	50,6	58,7	
13 лет	141,8	145,7	149,8	154,8	160,6	166,0	170,7		30,9	33,8	38,0	43,4	50,6	56,8	66,0	
14 лет	148,3	152,3	156,2	161,2	167,7	172,0	176,7		34,3	38,0	42,8	48,8	56,6	63,4	73,2	
15 лет	154,6	158,6	162,5	166,8	173,5	177,6	181,6		38,7	43,0	48,3	54,8	62,8	70,0	80,1	
16 лет	158,8	163,2	166,8	173,3	177,8	182,0	186,3		44,0	48,3	54,0	61,0	69,6	76,5	84,7	
17 лет	162,8	166,6	171,6	177,3	181,6	186,0	188,5		49,3	54,6	59,8	66,3	74,0	80,1	87,8	

Аллогенная трансплантация стволовых клеток у детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом

Время проведения аллогенной ТГСК:

- интервал между последним блоком химиотерапии и началом режима кондиционирования составляет от 4 до 6 недель.

Режим кондиционирования для ТГСК от СД протокол

СД						
время	Пациенты старше 24 месяцев на момент кондиционирования без ТОТ					
	кондиционирование / доза					
день -8	Бусульфан*	на скорректированную массу тела *)		—	—	
день -7	Бусульфан*	на скорректированную массу тела *)		—	—	
день -6	Бусульфан*	*на скорректированную массу тела)		—	—	
день -5	Бусульфан*	на скорректированную массу тела *)		—	—	
день -4	VP16 этопозид	40 мг/кг в.в., макс 2400 мг		—	—	
день -3	Циклофосфан	60 мг/кг в.в.		АТГ	20 мг/кг в.в.	
день -2	Циклофосфан	60 мг/кг в.в.		АТГ	20 мг/кг в.в.	
день -1				АТГ	20 мг/кг в.в.	
День 0	Аллогенная трансплантация костного мозга					

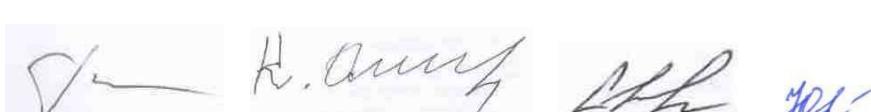
*) ATG Fresenius (Кроличий)

*) Доза бусульфана корректируется в зависимости от массы тела пациента

*нет в КНФ

Режим кондиционирования для ТГСК от НД протокол ALL SZT-BFM 2003

НД



Время	Пациенты, которые на момент кондиционирования младше чем 24 месяца - без ТОТ				Пациенты старше 24 месяцев на момент кондиционирования с ТОТ			
	кондиционирование / доза				кондиционирование / доза			
день – 11	Бусульфан*	на скорректированную массу тела	-	-	-	-	-	-
день – 10	Бусульфан*	на скорректированную массу тела	-	-	TOT	2 x 2Gy	-	-
день – 9	Бусульфан*	на скорректированную массу тела	-	-	TOT	2 x 2Gy	-	-
день – 8	Бусульфан*	на скорректированную массу тела *)	-	-	TOT	2 x 2Gy	-	-
день – 7	флударабин	40МГ/М ² в.в.	-	-	флударабин	40МГ/М ² в.в.	-	-
день – 6	флударабин	40МГ/М ² в.в.	-	-	флударабин	40МГ/М ² в.в.	-	-
день – 5	флударабин	40МГ/М ² в.в..	-	-	флударабин	40МГ/М ² в.в.	-	-
день – 4	флударабин	40МГ/М ² в.в.	-	-	флударабин	40МГ/М ² в.в.	-	-
день – 3	Циклофосфан	60МГ/КГ в.в.	АТГ	20МГ/КГ в.в.	VP16	40МГ/КГ в.в.	АТГ	20МГ/КГ в.в.
день – 2	Циклофосфан	60МГ/КГ в.в.	АТГ	20МГ/КГ в.в.			АТГ	20МГ/КГ в.в.
день – 1			АТГ	20МГ/КГ в.в.			АТГ	20МГ/КГ в.в.
день 0	Аллогенная трансплантация периферических стволовых клеток (с CD34+селекцией или CD3/CD19 деплекцией)				Аллогенная трансплантация периферических стволовых клеток (с селекцией CD 34+ или деплекцией CD3/CD19)			

*) Доза бусульфана корректируется в зависимости от массы тела пациента

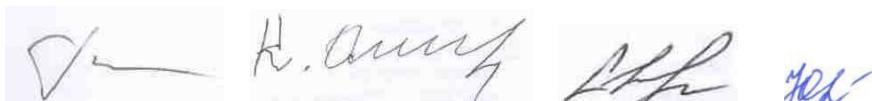
*нет в КНФ

Режимы кондиционирования при ТГСК у пациентов с ОЛЛ и t(4;11):

- Пациенты с ОЛЛ и t(4;11) и младенцы с показанием к аллогенной ТГСК (в соответствии с INTERFANT-протоколам) подготавливаются к ТГСК от СРД или СД, с использованием специфических режимов кондиционирования, в состав которых входят три препарата. Если ТГСК выполняется от НД, применяются общие правила кондиционирования, характерные для этой группы.

Режим кондиционирования для ТГСК от СРД протокол ALL SZT-BFM 2003

	СРД – t(4;11)	СРД – t(4;11)
Время	кондиционирование / доза	кондиционирование / доза
	Пациенты, которые на момент кондиционирования младше чем 24 месяца	Пациенты старше 24 месяцев на момент кондиционирования



день – 7	Бусульфан*	на скорректированную массу тела *)	Бусульфан*	долженст вес пациента.
день – 6	Бусульфан*	* на скорректированную массу тела)	Бусульфан*	долженст вес пациента.
день – 5	Бусульфан*	на скорректированную массу тела*)	Бусульфан*	долженст вес пациента.
день – 4	Бусульфан*	на скорректированную массу тела	Бусульфан*	долженст вес пациента.
день – 3	Циклофосфан	60мг/кг в.в	Циклофосфан	60мг/кг в.в
день – 2	Циклофосфан	60мг/кг в.в	Циклофосфан	60мг/кг в.в
день – 1	Мелфалан*	140мг/кг в. в	Мелфалан*	140мг/кг в.в
день 0	Аллогенная трансплантация костного мозга		Аллогенная трансплантация костного мозга	

*) Доза бусульфана корректируется в зависимости от массы тела пациента

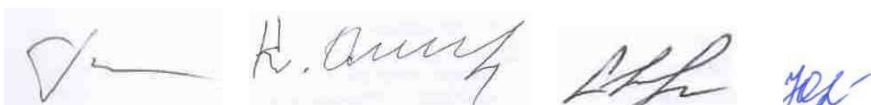
*нет в КНФ

Режим кондиционирования для ТГСК от СД

СД – t(4;11)

Врем я	Пациенты, которые на момент кондиционирования младше чем 24 месяца				Пациенты старше 24 месяцев на момент кондиционирования			
	кондиционирование/доза				кондиционирование/доза			
день –7	Бусульфан* на скорректиро ванную массу тела *)	-	-	Бусульфа н*	на скорректированн ую массу тела *)	-	-	-
день –6	Бусульфан* * на скорректиро ванную массу тела)	-	-	Бусульфа н*	* на скорректированн ую массу тела)	-	-	-
день –5	Бусульфан* на скорректиро ванную массу тела*)	-	-	Бусульфа н*	на скорректированн ую массу тела*)	-	-	-
день –4	Бусульфан* на скорректиро ванную массу тела	-	-	Бусульфа н*	на скорректированн ую массу тела	-	-	-
день –3	Циклофосфа н	60мг/кг в.в	АТГ	20мг/кг в.в.	Циклофо сфан	60мг/кг в.в	АТГ	20мг/кг в.в.
день –2	Циклофосфа н	60мг/кг в.в	АТГ	20мг/кг в.в.	Циклофо сфан	60мг/кг в.в	АТГ	20мг/кг в.в.
день –1	Мелфалан*	140мг/кг в. в	АТГ	20мг/кг в.в.	Мелфала н*	140мг/кг в. в	АТГ	20мг/кг в.в.
день 0	Аллогенная трансплантация костного мозга				Аллогенная трансплантация костного мозга			

*) Доза бусульфана корректируется в зависимости от массы тела пациента



*нет в КНФ

Режим кондиционирования для ТГСК Протокол кондиционирования:
Флударабин+Тиотепа+Треосульфан

	донор: СРД/MSD и СД/MD и НД/(ММД)-КМ без Т-клеточной деплеции (TCD)			
время	Кондиционирование/дозы			
день -7	флударабин	30мг/м ² внутривено (BS i.v.)	-	-
день -6	флударабин	30мг/м ² внутривено (BS i.v.)	треосульфан	14гр/м ² внутривено (BS i.v.)
день -5	флударабин	30мг/м ² внутривено (BS i.v.)	треосульфан	14гр/м ² внутривено (BS i.v.)
день -4	флударабин	30мг/м ² внутривено (BS i.v.)	треосульфан	14гр/м ² внутривено (BS i.v.)
день -3	флударабин	30мг/м ² внутривено (BS i.v.)	Тиотепа*	2 x 5мг/кг внутривено (BW i.v.).
день -2	-	-	-	-
день -1	-	-	-	-
день 0	аллоТГСК			

*нет в КНФ

РТПХ профилактика от типа донора. При неродственной ТГСК применение АТГ. При выполнении ТГСК К.М. от семейного донора возможно применение в схеме Иммуноглобулин антитимоцитарный в дозе 5-7,5 мг/кг

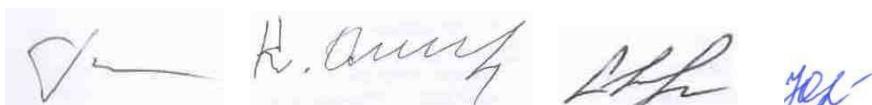
Режим кондиционирования для ТГСК. Протокол кондиционирования: Флударабин+Тиотепа*+Бусульфан* в/в

-	донор: СРД/MSD и СД/MD и НД/ММД-КМ без Т-клеточной деплеции (without TCD)			
время	Кондиционирование/дозы			
день -7	флударабин	30мг/м ² внутривено (BS i.v.)	в/в бусульфан* (BU)	скорректированную на массу тела BW *)
день -6	флударабин	30мг/м ² внутривено (BS i.v.)	в/в бусульфан*(BU)	скорректированную на массу тела *)/+-TDA
день -5	флударабин	30мг/м ² внутривено (BS i.v.)	в/в бусульфан* (BU)	Скорректированную на массу тела */+-TDA
день -4	флударабин	30мг/м ² внутривено (BS i.v.)	в/в бусульфан* (BU)	Скорректированную на массу тела */+-TDA
день -3	флударабин	30мг/м ² внутривено (BS i.v.)	Тиотепа*	2 x 5мг/кг внутривено (BW i.v.).
день -2	-	-	-	-
день -1	-	-	-	-
день 0	аллоТГСК			

*нет в КНФ

РТПХ профилактика от типа донора. При неродственной ТГСК применение АТГ. При выполнении ТГСК К.М. от семейного донора возможно применение в схеме иммуноглобулина антитимоцитарного в дозе 5-7,5 мг/кг.

Режим кондиционирования для ТГСК. Протокол кондиционирования: ТГСК для НД/ММД – пуповинная кровь, Гапло ТГСК, Т-клеточная деплеция (TCD)



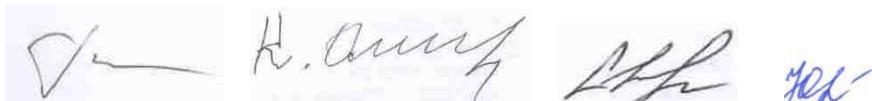
время	Кондиционирование/дозы					
день -11	-	-	Иммуноглобулин антитимоцитарный	1мг/кг в.в.	-	-
день -10	-	-	Иммуноглобулин антитимоцитарный	9мг/кг в.в..	или	Алемтузумаб* 0,3 мг/кг
день -9	-	-	Иммуноглобулин антитимоцитарный	10мг/кг в.в.	-	Алемтузумаб* 0,3 мг/кг
день -8	флударабин	30мг/м ² внутривено (BS i.v.)	Иммуноглобулин антитимоцитарный	10мг/кг в.в.	-	Алемтузумаб* 0,3 мг/кг
день -7	флударабин	30мг/м ² внутривено (BS i.v.)	в/в бусульфан* (BU)		-	-
день -6	флударабин	30мг/м ² внутривено (BS i.v.)	в/в бусульфан* (BU)	или	треосульфан	14гр/м ² внутривено (BS i.v.)
день -5	флударабин	30мг/м ² внутривено (BS i.v.)	в/в бусульфан* (BU)		треосульфан	14гр/м ² внутривено (BS i.v.)
день -4	флударабин	30мг/м ² внутривено (BS i.v.)	в/в бусульфан* (BU)		треосульфан	14гр/м ² внутривено (BS i.v.)
день -3	-	-	Тиотепа*		Тиотепа*	2 x 5мг/кг внутривено (BW i.v.).
день -2	-	отдых	-	-	-	-
день -1	-	отдых	-	-	-	-
день 0	Гаплоидентичная ТГСК/ Haploidentical SCT					

*нет в КНФ

Дополнительная РТПХ профилактика от типа донора/GVHD-prophylaxis according to donor type!
 в/в бусульфан* (BU) is given according to BW/+-TDA Скорректированный на массу тела *)/+-TDA
 возможна модификация применения АТГ: иммуноглобулин антитимоцитарный курсовая доза 5-7,5 мг/кг.

Кондиционирование : Флударабин+Тиотепа*+Мелфалан*

донор: МСД или МД или ММД-КМ	Кондиционирование/дозы	
время	флударабин (FLU)	40мг/м ² в/в 1 часовая инфузия
день -8	флударабин (FLU)	40мг/м ² в/в 1 часовая инфузия
день -7	флударабин (FLU)	40мг/м ² в/в 1 часовая инфузия
день -6	флударабин (FLU)	40мг/м ² в/в 1 часовая инфузия
день -5	флударабин (FLU)	40мг/м ² в/в 1 часовая инфузия
день -4	Тиотепа* (THIO)	2 x 5мг/кг в/в 4 часовая инфузия
день -3	Мелфалан*	70мг/м ² в/в 1 часовая инфузия
день -2	Мелфалан*	70мг/м ² в/в 1 часовая инфузия
день -1	-	-
день 0	Алло ТГСК	



При неродственной ТГСК применение АТГ. При выполнении ТГСК К.М. от семейного донора возможно применение в схеме иммуноглобулина антитимоцитарный

Кондиционирование : флударабин+ треосульфан+ мелфалан*

донор: МСД или МД или ММД-КМ		
время	Кондиционирование/дозы	
день -7	-	флударабин (FLU) 30МГ/М ² в/в 1 часовая инфузия
день -6	-	флударабин (FLU) 30МГ/М ² в/в 1 часовая инфузия
день -5	Треосульфан 14 гр/м ² в/в инфузия	флударабин (FLU) 30МГ/М ² в/в 1 часовая инфузия
день -4	Треосульфан 14 гр/м ² в/в инфузия	флударабин (FLU) 30МГ/М ² в/в 1 часовая инфузия
день -3	Треосульфан 14 гр/м ² в/в инфузия	флударабин (FLU) 30МГ/М ² в/в 1 часовая инфузия
день -2	Мелфалан* 140 МГ/М ² в/в инфузия	-
день -1	-	-
день 0	Алло ТГСК	

*нет в КНФ

При неродственной ТГСК применение АТГ. При выполнении ТГСК К.М. от семейного донора возможно применение в схеме Иммуноглобулина антитимоцитарного

Кондиционирование : флударабин+ тиофосфамид + треосульфан

донор: МСД или МД или ММД-КМ		
время	Кондиционирование/дозы	
день -6	Тиофосфамид 150 МГ/М ² Инфузия за 1 час	флударабин (FLU) 30МГ/М ² в/в 1 часовая инфузия
день -5	Тиофосфамид 150 МГ/М ² Инфузия за 1 час	флударабин (FLU) 30МГ/М ² в/в 1 часовая инфузия
день -4	Треосульфан 14 гр/м ² в/в 2 часовая инфузия	флударабин (FLU) 30МГ/М ² в/в 1 часовая инфузия
день -3	Треосульфан 14 гр/м ² в/в 2 часовая инфузия	флударабин (FLU) 30МГ/М ² в/в 1 часовая инфузия
день -2	Треосульфан 14 гр/м ² в/в 2 часовая инфузия	флударабин (FLU) 30МГ/М ² в/в 1 часовая инфузия
день -1		
день 0	Алло ТГСК	

При неродственной ТГСК применение АТГ. При выполнении ТГСК К.М. от семейного донора возможно применение в схеме Иммуноглобулина антитимоцитарного в дозе 5-7,5 мг/кг

Профилактика РТПХ при гапло ТГСК К.М.

Профилактика РТПХ	
Препарат	Доза и режим введения



Циклофосфамид	50мг/кг в/венно в дни +3,+4 (старт 72 и 96 часов от начала миелоинфузии) Σ доза 100 мг/кг Месна, инфузия и форсированный диурез по стандартной схеме
Такролимус	0,02 мг/кг/сутки постоянной инфузией с дня +5 до возможности возобновления перорального приема, затем перорально до дня + 120. Целевая концентрация Tss 8-12 ng/ml
микофеноловая кислота (активный метаболит миофенола мофетила)	30 мг/кг/сутки с дня +5 до дня +35

Кондиционирование : флударабин+треосульфан+мелфалан

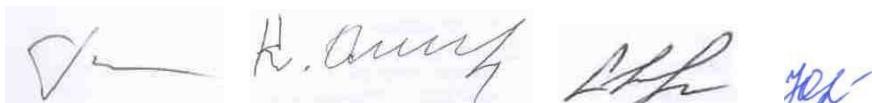
донор: МСД или МД или ММД-КМ		
время	Кондиционирование/дозы	
день -6	-	флударабин (FLU) 30мг/м ² в/в 1 часовая инфузия
день -5	Треосульфан 14 гр/м ² в/в инфузия 2 часа	флударабин (FLU) 30мг/м ² в/в 1 часовая инфузия
день -4	Треосульфан 14 гр/м ² в/в инфузия 2 часа	флударабин (FLU) 30мг/м ² в/в 1 часовая инфузия
день -3	Треосульфан 14 гр/м ² в/в инфузия 2 часа	флударабин (FLU) 30мг/м ² в/в 1 часовая инфузия
день -2	Мелфалан* 140 мг/м ² в/в инфузия 1 час	флударабин (FLU) 30мг/м ² в/в 1 часовая инфузия
день -1	-	-
день 0	Алло ТГСК	

*нет в КНФ

При неродственной ТГСК применение АТГ. При выполнении ТГСК К.М. от семейного донора возможно применение в схеме Иммуноглобулина антитимоцитарного в дозе 5-7,5 мг/кг

Кондиционирование : Флударабин+ Тиофосфамид +Треосульфан

донор: МСД или МД или ММД-КМ		
время	Кондиционирование/дозы	
день -6	Тиофосфамид* 150 мг/м ² Инфузия за 1 час	флударабин (FLU) 30мг/м ² в/в 1 часовая инфузия
день -5	Тиофосфамид* 150 мг/м ² Инфузия за 1 час	Флударабин 30мг/м ² 1 часовая инфузия
день -4	Треосульфан 14 гр/м ² 2 часовая инфузия	Флударабин 30мг/м ² 1 часовая инфузия
день -3	Треосульфан 14 гр/м ² в/в	Флударабин 30мг/м ² в/в 1



	2 часовую инфузию	часовая инфузия	антитимоцитарный 2 мг/кг
день -2	Треосульфан 14 гр/м ² в/в 2 часовую инфузию	флударабин (FLU) 30мг/м ² в/в 1 часовую инфузию	
день -1	-	-	-
день 0	Алло ТГСК		

*нет в КНФ

Профилактика РТПХ при гапло ТГСК К.М.

Профилактика РТПХ	
Препарат	Доза и режим введения
Циклофосфамид	50мг/кг в/венно в дни +3,+4 (старт 72 и 96 часов от начала миелоинфузии) Σ доза 100 мг/кг Месна, инфузия и форсированный диурез по стандартной схеме
Такролимус	0,02 мг/кг/сутки постоянной инфузией с дня +5 до возможности возобновления перорального приема, затем перорально до дня + 120. Целевая концентрация Tss 8-12 ng/ml
Микофероловая кислота (активный метаболит микоференола мофетила)	30 мг/кг/сутки с дня +5 до дня +35

Кондиционирование и посттрансплантационная фармакологическая профилактика РТПХ у пациентов с острым лимфобластным лейкозом при выполнении ТГСК от неродственного или гаплоидентичного донора с ТCRαβ-деплецией.

Кондиционирование

Препарат	Курсовая доза	Разовая доза	Дни введения	Порядок введения
Треосульфан	42 г/м ²	14 г/м ²	-4,-3,-2	Инфузия за 2 часа
Тиофосфамид*	300 мг/м ²	150 мг/м ²	-6,-5	Инфузия за 1 час
Флударабин	150 мг/м ²	30 мг/м ²	-6,-5,-4,-3,-2	Инфузия за 1 час
Иммуноглобулин антитимоцитарный	5 мг/кг	(1-2-2) мг/кг	-5,-4,-3	Инфузия за 6 часов
Ритуксимаб**	100 мг/м ²	100 мг/м ² (min 100)	-1	Инфузия за 2 часа

*нет в КНФ

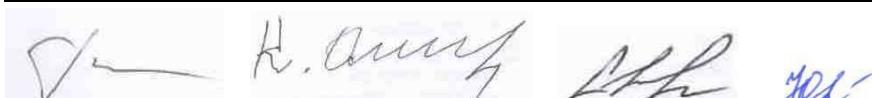
Профилактика РТПХ

Препарат	Доза и режим введения
Такролимус	0,02 мг/кг/сутки постоянной инфузией с дня - 1 до возможности возобновления перорального приема, затем перорально до дня + 30. Целевая концентрация Tss 8-12 ng/ml

Кондиционирование и посттрансплантационная фармакологическая профилактика РТПХ у пациентов с острым лимфобластным лейкозом при выполнении ТГСК от неродственного или гаплоидентичного донора с ТCRαβ-деплецией.

Кондиционирование

Препарат	Курсовая доза	Разовая доза	Дни введения	Порядок введения



Треосульфан*	42 г/м ²	14 г/м ²	-5,-4,-3	Инфузия за 2 часа
Мелфалан*	100-140 мг/м ²	100-140 мг/м ²	-2	Инфузия за 1 час
Флударабин	150 мг/м ²	30 мг/м ²	-6,-5,-4,-3,-2	Инфузия за 1 час
Иммуноглобулин антитимоцитарный* или Иммуноглобулин антитимоцитарный	50 мг/кг 5 мг/кг	25 мг/кг (1-2-2) мг/кг	-5,-4 -5,-4,-3	Инфузия за 6 часов
Ритуксимаб*	100 мг/м ²	100 мг/м ² (min 100)	-1	Инфузия за 2 часа

Профилактика РТПХ	
Препарат	Доза и режим введения
Такролимус	0,02 мг/кг/сутки постоянной инфузией с дня - 1 до возможности возобновления перорального приема, затем перорально до дня + 30. Целевая концентрация Tss 8-12 ng/ml

При неродственной ТГСК применение АТГ. При выполнении ТГСК К.М. от семейного донора возможно применение в схеме Иммуноглобулина антитимоцитарного в дозе 5-7,5 мг/кг, треосульфан* 36г/м² <1 года если содержится больше количества Т-клеток в трансплантате применение метотрексат +1,+3,+6 дни 10мг/м²

Источник стволовых клеток, стимуляция донора, манипуляции клеток СРД/MSD, СД/MD:

- ненеманипулированных стволовые клетки костного мозга СРД/MSD и СД/MD.
- Минимальное количество необходимых для трансплантации НК $3 \times 10^8/\text{кг}$ или CD34 + клеток $3 \times 10^6/\text{кг}$.

NB! Аферез периферических стволовых клеток СРД/MSD проводится только при условии, когда есть абсолютное противопоказание для сбора клеток костного мозга. При трансплантации стволовых клеток периферической крови (PBSCs трансплантация), используют профилактику РТПХ с метотрексатом (как при неродственных СД/MD). Манипуляции с донорскими стволовыми клетками периферической крови- PBSC– Максимальная доза трансплантируемых CD34⁺ клеток $1 \times 10^7/\text{кг}$. Если ферез содержит больше CD34⁺ клеток, избыток может быть заморожен в качестве резервного. Если ферез содержит CD3⁺ клеток более 1×10^8 , проводится CD34⁺ селекция. Эти CD34⁺ селекционные фракции переливают, CD3⁺ клеток $1-5 \times 10^7/\text{кг}$. Количественный анализ трансплантата включает в себя помимо содержания мононуклеаров (NC), и количество CD34 + и CD3 + клеток.

НД/ММД:

Когда несовместимый трансплантат имеет следующие параметры:

- трансплантация костного мозга от 8/10 (требуется высокое разрешение) совместимого донора: нет Т-деплекции, CD34+-селекции;
- гаплоидентичный донор: CD3⁺/αβ/CD19 деплекция, минимальное содержание CD34⁺ клеток $1 \times 10^7/\text{кг}$ и максимальное CD3 + клеток $2,5-3 \times 10^4/\text{кг}$. При ТГСК, если содержится больше количества Т-клеток в трансплантате, то пациенту дается 30 дней миок phenolat (MMF) 30 мг/кг/сут в качестве профилактики РТПХ. При CD3⁺/αβ/CD19 деплекции если содержится больше количества Т-клеток в трансплантате возможно применение метотрексат +1,+3,+6 дни 10мг/м²;
- гаплоидентичный донор: CD34 + селекция: содержание CD34⁺ клеток $1 \times 10^7/\text{кг}$. Если содержание Т-клеток более чем $3 \times 10^4/\text{кг}$: MMF 30 мг/кг/сут в качестве профилактики РТПХ в течение 30 дней.
- остаточная пуповинная кровь, <5/6 совместимости;
- количество соматических клеток;

- инфузия нуклеарных клеток NC > $2,5 \cdot 10^7$ /кг реципиенту или стволовые клетки > 3×10^7 /кг реципиента;
- инфузия клеток CD34 > 2×10^5 /кг.

Стимуляция донорала для трансплантации стволовых клеток периферических стволовых клеток:

- донор будет стимулироваться в течение 5 дней с колониестимулирующим фактором G-CSF, в дозе 10 мкг/кг в день подкожно. В случае недостаточной мобилизации на день 4 (<100 CD34/ μ L в периферической крови) он получает вечером того же дня в дополнение 5-10 мкг/кг CSF;
- на 5-й день (и, в случае необходимости, в последующие дни) проводится лейкаферез и CD34 $^{+}$ селекция или CD3/ $\alpha\beta$ /CD19 деплекция;
- при семейном родственном доноре, вполне возможно, чтобы коллекция стволовых клеток проводилась до начала кондиционирования. В случае необходимости, селекционируются CD34 $^{+}$ клетки и криоконсервируются до дня трансплантации. Это гарантирует для трансплантации, достаточное количество стволовых клеток.

РТПХ профилактика и терапия

СРД/MSD:

- РТПХ профилактика после трансплантации костного мозга состоит из применения одного лекарства «Циклоспорин А» (CSA), начиная с днем -1 (возможно применение «такролимуса» 0,01-0,02-0,03-, 0,05 мг/кг/сутки, под контролем концентрации препарата в крови);
- после пересадки ПСКК для РТПХ профилактики применяется метотрексат (MTX);
- ежедневно в/в дозировка циклоспорина 2 x 1,5 мг/кг, инфузии в течение 2 часов (либо 24 часовой непрерывной инфузией). При возможности перевод на пероральный прием CSA. При переходе на пероральное введение, пациенты получают в два приема, последнюю внутривенную дозу в два приема в день для получения желаемого уровня;
- в качестве контрольного элемента доза адаптации к CSA определение уровня проводят с дня +5. Измерения уровня CSA должны быть сделаны в течение первых 4 недель. В день +28 уровень CSA в крови должен удерживаться между 80 и 130 ng/mL. Метод определения: моноклональных антител, FPIA.

NB! Рекомендация относится только если нет токсичности и признаков РТПХ. При появление признаков токсичности должно проводиться снижение дозы, при возникновение острой РТПХ/GVHD увеличить дозу CSA (смотрите главу терапии РТПХ - Рекомендации);

- возможно применяют такролимуса в дозе 0,02-0,03 мг/кг/сутки (уровень 10 (8) и 12 ng/mL);
- при отсутствие РТПХ доза CSA уменьшается со дня +60 (еженедельно) примерно на 20% от первоначальной дозы;
- при трансплантации пуповиной крови проводится профилактика РТПХ CSA в дозе 3 мг/кг (как описано в протоколе) + преднизолон 1 мг/кг (день 0 до 15-й день, затем сужается до дня 28)

СД:

- РТПХ профилактика состоит из CSA, MTX и ATG (такролимус, MTX и ATG) или CSA и ATG для пациентов ННД/MMD индикации и доноров СД/MD на CR \geq 2 (КМ);
- назначение CSA также как в МСД/MSD группе. Тем не менее, поддержание дозы (CSA уровень между 80 и 130 ng/mL) рекомендуется до дня +100, снижение дозы, как указано выше;
- MTX проводится в/в в дни, +1, +3 и +6 в дозе 10 mg/m² болюсно. Кальция фолинат в дни, +2, +4, +7 в дозе 30 (15) mg/m² болюсно в/в;
- для пациентов с НД и СД донора во 2 или более ремиссии иммуносупрессия только CSA и ATG (кроличий);
- возможно применяют такролимуса в дозе 0,02-0,03 мг/кг/сутки (уровень 10 (8) и 12 ng/mL);
- использование и дозировка ATG в описании лекарственных препаратов кондиционирования (возможны модификации);

- АТГ (иринотекан) в дни -3, -2, -1 по 15 мг/кг;
- иммуноглобулин антитимоцитарный в дни -3, -2, -1 по 2,5 мг/кг;
- алемтузумаб в дни -3, -2, -1 в дозе 0,3мг/кг (возможны модификации индивидуально согласно статусу пациента, например Иммуноглобулин антитимоцитарный в дни -5, -4, -1, курсовая доза 5 мг/кг).

NB! При трансплантации пуповиной крови профилактика РТПХ с CSA в дозе 3 мг/кг (как описано в протоколе) + 1 мг/кг преднизолона (день 0 до 15-й день, затем сужается до дня 28) + дополнительные иммуносупрессии в соответствии с местными протоколами. Метотрексат не используется.

НД:

- в этой группе для профилактики РПХ, удаляются лимфоциты (деплеция) с CD-34 селекцией стволовых клеток и/или CD3+/CD19+ деплецией и TCR αβ деплеция. Количество трансплантируемых Т-клеток не должно превышать $2.5-3 \times 10^4/\text{кг}$ и при селекции CD34 стволовых клеток для предотвращения острой и хронической РТПХ.
- при CD3/CD19 деплеции, количество CD3 + клеток не должно превышать $5 \times 10^4/\text{кг}$ массы реципиента. Кроме того, пациенты получают АТГ и алемтузумаб (ОКТ3). Фармакологической профилактики РТПХ не предусмотрено для этой группы, за исключением вышеуказанных, число Т-клеток не должно быть превышено.
- трансплантация костного мозга при совместимости 8/10: профилактика РТПХ стандартна как при СД.

При гаплоТГСК:

- CD3/CD19 деплеция ($\alpha\beta/\text{CD}19$ деплеция) CD3+ клеток $>2,5 \times 10^4/\text{кг}$ пациенты получают профилактику РТПХ миофенолатом MMF 30 мг/кг/сут в качестве профилактики РТПХ в течение 30 дней (или МТХ в/в в дни, +1, +3 и +6 в дозе 10 мг/м² болюсно. Кальция фолинат в дни, +2, +4, +7 в дозе 30 (15)mg/m² болюсно в/в) и АТГ (иринотекан) дни -11 до дня -8 (АТГ-Иммуноглобулин антитимоцитарный 5-7,5 мг/кг-курсовая доза, возможны модификации).
- или алемтузумаб (дни -1- до дня -8);
- CD34+селекция: CD3+ клеток $>3 \times 10^4/\text{кг}$ Пациенты получают профилактику РТПХ миофенолатом MMF 30 мг/кг/сут в качестве профилактики РТПХ в течение 30 дней и АТГ (иринотекан) дни -11 до дня -8 или Алемтузумаб (дни -1- до дня -8).

NB! Для донора пуповинной крови: профилактика РТПХ согласно протокола.

Рекомендации терапии острой РТПХ в соответствии со стадиями:

стадия I (кожная-РТПХ)	Повышение уровня 150-200 ng/mL CSA (измеряется с помощью FPIA). Такролимус мазь 0,1%
стадия II	Повышение уровня 150-200 ng/mL CSA (измеряется с помощью FPIA) дополнительно преднизолон 2 мг/кг массы тела/сут в 3 приема, снижение до 1мг/кг/д, если 5 д <стадии II
>стадия III	Повышение уровня CSA 150-200 ng/ml (измерение по FPIA) Преднизолон 5 мг/кг/сут в 3 приема, снижение до 2 мг/кг/сут, если 5 д < стадии III. Продолжительность острой РТПХ ≥III стадии более 7 дней: Без улучшения после 7 dayней миофенолат мофетил 2 x 600 мг/м ² Без улучшения после 7 дней: смена CsA на такролимус 2 x 0.1 мг/кг (концентрация такролимуса 6-12 ng/mL) Optional: <ul style="list-style-type: none"> • АТГ/АЛГ; • PUVA (Псорален-UV-A) при кожной РТПХ; • ECP (экстрокорпоральная фотоиммунотерапия);

	<p>Синдром приживления/сверхострая РТПХ:</p> <ul style="list-style-type: none"> метилпреднизолон 4 x 500 мг/м² в.в. в течении 1 час каждые 12 часов следует метилпреднизолон 2 x 5 мг/мг в течении 3 дней и метилпреднизолон 2 x 2.5 мг/кг в течении 7 дней, затем снижение в течении 1 недели; снижение лекарств согласно стандартам.
Дополнительно:	<p>Моноклональные антитела- z.B. aCD25/IL2-рецептор-АК MMF (микофенолат -мофетил) АТГ / АЛГ Тациримус (FK 506) PUVA (бай-Нант-GvHD) Экстракорпоральная фото-иммунотерапия (ECP)</p>
Если	<p>Поражение печени > 2 стадии:</p> <ul style="list-style-type: none"> ECP (экстракорпоральное фото-иммунотерапия) или MMF (микофенолат- мофетил) 30-50 мг/кг; в качестве профилактики РТПХ предназначен для относительно короткого периода, существует повышенный риск возникновения острой РТПХ.
Таким образом, каждый день необходимо проведение тщательной оценки клинических признаков РТПХ. При появления клинических симптомов начать немедленное лечение в соответствии с приведенной выше схеме и задокументированы.	

Аллогенная трансплантация стволовых клеток у детей и подростков с острым миелобластным лейкозом

Многоцентровой международный терапевтический протокол лечения ОМЛ ТГСК БФМ (AML SZT-BFM).

Протокол кондиционирования Бусульфан+ Циклофосфамид

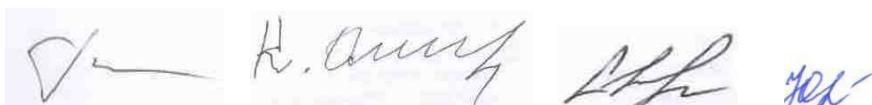
время	Протокол кондиционирования при ТГСК ОМЛ
день -7	Бусульфан 1 мг / кг каждые 6 часов Р.О. на пустой желудок, у детей раннего возраста путем зонда. Определение уровня плазме крови перед каждой дозой бусульфана и на день -3 утром
день -6	как указано выше
день -5	как указано выше
день -4	как указано выше
день -3	Циклофосфамид 60мг/кг в.в
день -2	Циклофосфамид 60мг/кг в.в
день -1	Пауза
день 0	Аллогенная трансплантация костного мозга

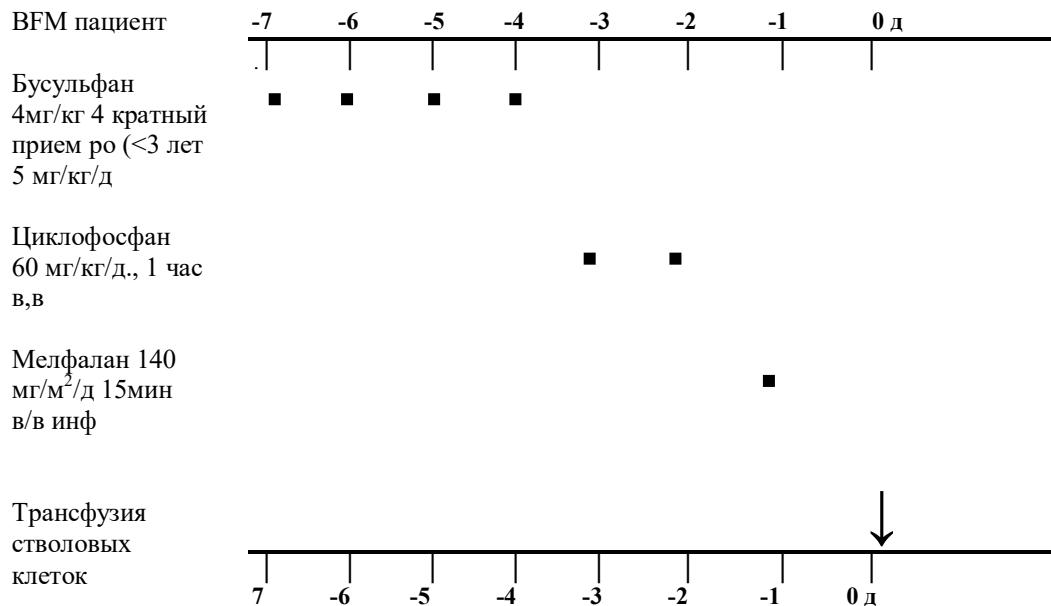
Бусульфан (<3 лет 5 мг/кг/д)

Режим кондиционирования - руководящие принципы:

NB! Для начала протокола необходимо: Наличие ремиссии -CR, хорошее клиническое состояние, тромбоциты > 50x10⁹/л пункция костного мозга и люмбальная пункция инициальная. Аллогенная ТГСК: BFM режим для пациентов, другие группы могут применяться различные схемы, поэтому в зависимости от предшествующего лечения (облучения головы, предыдущее ТГСК). Дополнительные иммуносупрессии в соответствии с местными руководящими принципами.

Режим кондиционирования ОМЛ: Бусульфан+ Циклофосфамид+ Мелфалан





Используйте месну с целью профилактики гем. цистита
Альтернатива. бусульфан –бусулфекс в/в (Busulfex ®), контроль уровня в крови бусульфан должен проводится.
при массе тела <12 кг, дозы, предписанные для мелфалана должна быть исправлена следующим образом: [вес (кг) х доза (за м2)] делится на 30

Протокол кондиционирования ОМЛ: Треосульфан+ Циклофосфамид+ Мелфалан

время	Протокол кондиционирования при ТГСК ОМЛ
день -7	Треосульфан 14г/ м ² в/в 1-2 час
день -6	Треосульфан 14г/ м ² в/в 1-2 час
день -5	Треосульфан 14г/ м ² в/в 1-2 час
день -4	Циклофосфан 60 мг/кг/д., 1 час в,в
день -3	Циклофосфан 60 мг/кг/д., 1 час в,в,
день -2	Мелфалан* 140 мг/м ² /д 30мин в/в инф
день -1	
день 0	Аллогенная трансплантация костного мозга

Рекомендуется Месна с целью профилактики геморогического цистита

*при массе тела <12 кг, доза предписанная для мелфалана должна быть исправлена следующим образом: [вес (кг) х доза (за м2)] делится на 30. А

ТГ (иринотекан)*- при неродственных ТГСК (MUD-SCT), возможны модификации схем применения (Иммуноглобулин антитимоцитарный) при неродственных ТГСК и семейных совместимых донорах (MFD)

Кондиционирование : флударабин+треосульфан+мелфалан

донор: МСД или МД или ММД-КМ	Кондиционирование/дозы	
время	-	флударабин (FLU) 30мг/м ² в/в 1 часовая инфузия
день -7	-	флударабин (FLU) 30мг/м ² в/в 1 часовая инфузия
день -6	-	флударабин (FLU) 30мг/м ² в/в 1 часовая инфузия
день -5	Треосульфан 14 гр/м ² в/в инфузия	флударабин (FLU) 30мг/м ² в/в 1 часовая инфузия

Dr. K. Amzil L.H. Yer

день – 4	Треосульфан 14 гр/ m^2 в/в инфузия	флударабин (FLU) 30мг/ m^2 в/в 1 часовая инфузия
день – 3	Треосульфан 14 гр/ m^2 в/в инфузия	флударабин (FLU) 30мг/ m^2 в/в 1 часовая инфузия
день – 2	Мелфалан 140 мг/ m^2 в/в инфузия	-
день – 1	-	-
день 0	Алло ТГСК	

АТГ (иринотекан)*- при неродственных ТГСК (MUD-SCT), возможны модификации схем применения (Иммуноглобулин антитимоцитарный) при неродственных ТГСК и семейных совместимых донорах (MFD)

Кондиционирование : флударабин+треосульфан+мелфалан

	донор: МСД или МД или ММД-КМ	
время	Кондиционирование/дозы	
день –6	-	флударабин (FLU) 30мг/ m^2 в/в 1 часовая инфузия
день –5	Треосульфан 14 гр/ m^2 в/в инфузия 2 часа	флударабин (FLU) 30мг/ m^2 в/в 1 часовая инфузия
день –4	Треосульфан 14 гр/ m^2 в/в инфузия 2 часа	флударабин (FLU) 30мг/ m^2 в/в 1 часовая инфузия
день –3	Треосульфан 14 гр/ m^2 в/в инфузия 2 часа	флударабин (FLU) 30мг/ m^2 в/в 1 часовая инфузия
день –2	Мелфалан 140 мг/ m^2 в/в инфузия 1 час	флударабин (FLU) 30мг/ m^2 в/в 1 часовая инфузия
день –1	-	-
день 0	Алло ТГСК	

АТГ (иринотекан)*- при неродственных ТГСК (MUD-SCT), возможны модификации схем применения (Иммуноглобулин антитимоцитарный) при неродственных ТГСК и семейных совместимых донорах (MFD)

Кондиционирование : флударабин+ тиофосфамид +треосульфан

	донор: МСД или МД или ММД-КМ		
время	Кондиционирование/дозы		
день –6	Тиофосфамид 150 мг/ m^2 Инфузия за 1 час	флударабин (FLU) 30мг/ m^2 в/в 1 часовая инфузия	-
день –5	Тиофосфамид 150 мг/ m^2 Инфузия за 1 час	Флударабин 30мг/ m^2 1 часовая инфузия	Иммуноглобулин антитимоцитарный 1мг/кг
день –4	Треосульфан 14 гр/ m^2 2 часовья инфузия	Флударабин 30мг/ m^2 1 часовья инфузия	Иммуноглобулин антитимоцитарный -2 мг/кг
день –3	Треосульфан 14 гр/ m^2 в/в 2 часовья инфузия	флударабин 30мг/ m^2 в/в 1 часовая инфузия	Иммуноглобулин антитимоцитарный-2 мг/кг

Д. К. Аниш

день -2	Треосульфан 14 гр/м ² в/в 2 часовая инфузия	флударабин (FLU) 30мг/м ² в/в 1 часовая инфузия	-
день -1	-	-	-
день 0	Алло ТГСК		-

АТГ (иринотекан)*- при неродственных ТГСК (MUD-SCT), возможны модификации схем применения (Иммуноглобулин антитимоцитарный) при неродственных ТГСК и семейных совместимых донорах (MFD)

Профилактика РТПХ при гапло ТГСК К.М.

Профилактика РТПХ	
Препарат	Доза и режим введения
Циклофосфамид	50мг/кг в/венно в дни +3,+4 (старт 72 и 96 часов от начала миелоинфузии) Σ доза 100 мг/кг Месна, инфузия и форсированный диурез по стандартной схеме
Такролимус	0,02 мг/кг/сутки постоянной инфузией с дня +5 до возможности возобновления перорального приема, затем перорально до дня + 120. Целевая концентрация Tss 8-12 ng/ml
Микоференоловая кислота (активный метаболит микоференола мофетила)	30 мг/кг/сутки с дня +5 до дня +35

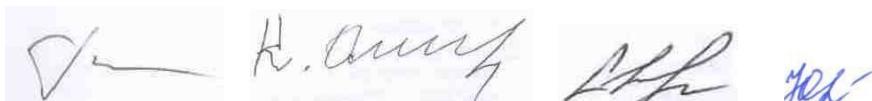
Кондиционирование и посттрансплантационная фармакологическая профилактика РТПХ у пациентов с острым миелобластным лейкозом при выполнении ТГСК от неродственного или гаплоидентичного донора с TCRαβ-деплецией.

Кондиционирование				
Препарат	Курсовая доза	Разовая доза	Дни введения	Порядок введения
Треосульфан	42 г/м ²	14 г/м ²	-4,-3,-2	Инфузия за 2 часа
Тиофосфамид	300 мг/м ²	150 мг/м ²	-6,-5	Инфузия за 1 час
Флударабин	150 мг/м ²	30 мг/м ²	-6,-5,-4,-3,-2	Инфузия за 1 час
Иммуноглобулин антитимоцитарный	5 мг/кг	(1-2-2) мг/кг	-5,-4,-3	Инфузия за 6 часов
Ритуксимаб*	100 мг/м ²	100 мг/м ² (min 100)	-1	Инфузия за 2 часа

Профилактика РТПХ	
Препарат	Доза и режим введения
Такролимус	0,02 мг/кг/сутки постоянной инфузией с дня - 1 до возможности возобновления перорального приема, затем перорально до дня + 30. Целевая концентрация Tss 8-12 ng/ml

Кондиционирование и посттрансплантационная фармакологическая профилактика РТПХ у пациентов с острым миелобластным лейкозом, острым лимфобластным лейкозом при выполнении ТГСК от неродственного или гаплоидентичного донора с TCRαβ-деплецией.

Кондиционирование				
Препарат	Курсовая доза	Разовая доза	Дни введения	Порядок введения



Треосульфан	42 г/м ²	14 г/м ²	-5,-4,-3	Инфузия за 2 часа
Мельфалан	100-140 мг/м ²	100-140 мг/м ²	-2	Инфузия за 1 час
Флударабин	150 мг/м ²	30 мг/м ²	-6,-5,-4,-3,-2	Инфузия за 1 час
Иммуноглобулин антитимоцитарный* или Иммуноглобулин антитимоцитарный	50 мг/кг 5 мг/кг	25 мг/кг (1-2-2) мг/кг	-5,-4 -5,-4,-3	Инфузия за 6 часов
Ритуксимаб*	100 мг/м ²	100 мг/м ² (min 100)	-1	Инфузия за 2 часа

Профилактика РТПХ	
Препарат	Доза и режим введения
Такролимус	,02 мг/кг/сутки постоянной инфузией с дня - 1 до возможности возобновления перорального приема, затем перорально до дня + 30. Целевая концентрация Tss 8-12 ng/ml

Аллогенной ТГСК следует отдавать предпочтение, если донор доступен.

- соответствие ТГСК сиблинга (MSD-SCT);
- неродственного донора ТГСК (MUD-SCT).

Независимо от группы риска, следует в целом избежать ТГСК в течение 6 месяцев после предыдущей аллогенной ТСК, в связи с токсичностью процедуры и поиска донора. При необходимости, консолидацию лечения в соответствии с низкой интенсивностью режим может быть предоставлен после 3-го курса интенсивной химиотерапии консолидации для достижения этого периода времени.

Протокол терапии анапластической лимфомы

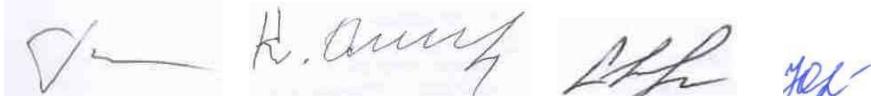
Режим кондиционирования для ТГСК

Время	Пациенты, которые на момент кондиционирования > чем 24 месяца	Пациенты ≤24 месяцев на момент кондиционирования
день -8	-	Бусульфан 5мг/кг 4 кратный прием ро
день -7	TOT 2 x 2Gy	5мг/кг 4 кратный прием ро
день -6	TOT 2 x 2Gy	5мг/кг 4 кратный прием ро
день -5	TOT 2 x 2Gy	5мг/кг 4 кратный прием ро
день -4	Тиотепа 2 x 5мг/кг в.в.1 час, интервал 12 часов	Тиотепа 2 x 5мг/кг в.в.1 час, интервал 12 часов
день -3	VP16 40мг/кг в.в.	VP16 40мг/кг .4 часа в/в. (макс 2400 мг)
день -2	-	-
день -1	-	-
день 0	Аллогенная трансплантация	Аллогенная трансплантация

В случае ТГСК не от сиблинга, должен быть добавлен АТГ в дозе 20 мг/кг/сут в/в в дни -3, -2,-1.

Режим кондиционирования для ТГСК

Время	Пациенты
день-7	Треосульфан 14 г/м ² в/в
день -6	Треосульфан 14 г/м ² в/в



день -5	Треосульфан 14 г/м ² в/в
день -4	Тиотепа 2 x 5мг/кг в.в.1 час, интервал 12 часов
день -3	VP16 40мг/кг .4 часа в/в. (макс 2400 мг)
день -2	
день -1	
день 0	Аллогенная трансплантация

Профилактика РТПХ

Донор	Профилактика
СРД	Профилактика РТПХ состоит из моно-терапии циклоспорином А (CsA*) начиная со дня -1. В суточной дозе 2 x 1.5мг/кг капельно в течение 2 часов каждая. При возможности перорального введения, перевод циклоспорина на прием через рот. CsA вводят перорально два раза в день в дозе 3мг/кг (суммарная доза 6 мг/кг). Уровень CsA должен определяться в течение первых 4 недель, уровень CSA в крови должна быть между 80 и 130 ng/ml до дня +28 (метод определения: моноклональные антитела, FPIA). Эта рекомендация применима только, если нет токсических проявлений и нет признаков РТПХ. Начинать определение уровня CsA с д +5 и далее. В случае проблем с токсичностью доза должна быть уменьшена. В случае острой РТПХ CsA доза должна быть увеличена (см. ниже «РТПХ Рекомендации Терапия»). В отсутствии РТПХ, дозу CsA уменьшается с +60 д (по 20% от начальной дозы каждую неделю).
10/10 и 9/10 несиблинг донор	Профилактика РТПХ состоит из CsA, метотрексат и АТГ. <ul style="list-style-type: none"> • CsA вводится, как указано для группы СРД. Тем не менее, дозировка адаптированы к целевому уровню (CsA уровне между 80 и 130ng/ml) должны быть введены до дня +100, только с тех пор дозировка должна быть уменьшена в соответствии с руководящими принципами Приведенные выше. • метотрексат дается по дням +1, +3 и +6 в дозе 10 мг/м² в/в. В дни, +2, +4, +7 Кальция фолинат в/в приведен в 15-30 мг/м². • применения и дозировка АТГ описано в главе "режим кондиционирования для аллогенной ТСК".
НД/MMD	В этой группе профилактика РТПХ состоит в извлечении лимфоцитов при Трансплантации стволовых клеток с помощью методов селекции. Количество CD3 + пересаженных клеток не должна превышать 3x10 ⁴ /кг массы тела-реципиента в целях предотвращения острой и хронической РТПХ. Кроме того, пациенты получают АТГ. Фармакологическая профилактика РТПХ не планируется для этой группы.

Иммуноглобулин антитимоцитарный вводят в дозе 20 мг/кг массы тела в течение трех последовательных дней (день -3 до дня -1). Может быть разведен только в физиологическом растворе NaCl. Кроме того, гепарин не может быть введен в виде смешанного или концентрированного р-р через тот же сосудистый доступ, так как это может привести к сдвигу рН. Концентрат следует вводить более 4 часов, и предварительно рекомендуется ввести стероиды (до 2 мг/кг массы тела).

CsA* может заменен на тациримус.

4. Хронический миелобластный лейкоз:

- Кондиционирование: Треосульфан 42 мг/м²; циклофосфамид 120 мг/кг
- Кондиционирование: Бусульфан 16 мг/кг; циклофосфамид 120 мг/кг.

5. Миелодиспластический синдром. ЮММЛ (ювенильный миеломоцитарный лейкоз) протокол EWOG-MDS 2013.

Рефрактерная цитопения (RCC).

- за 6 недель до ТГСК обследование пациента (костный мозг, кариотип, типирование и д.р.);
- ТГСК от родственного и неродственного совместимого донора;
- К.М >3,5x10⁸ NC/кг ,
- ПСКК: >4x10⁶/кг и <10⁴x10⁶/кг CD 34⁺ клеток или <5x10⁷/кг CD 3⁺;
- ПК 3,5x10⁷ NC/кг только от родственного/сиблинга совместимого донора.

При гипоцеллюлярном, нормоклеточном костном мозге, измененом кариотипе и дополнительной моносомией -7, -7 q или ≥2 aberrаций

Кондиционирование:

- тиотепа 5 мг/кг/день (с -4 по -2 дни)+ флуударабин 40 мг/м²/день (с -8 по -5 день);
- при неродственном ТГСК и при гаплотГСК с Т деплацией применение АТГ(иринотекан) 15 мг/кг/д 3 дня (-4 по -2) (Иммуноглобулин антитимоцитарный 2,5 мг/кг);

Профилактика РТПХ:

- при сиблинг идентичном доноре КМ и ПСКК циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 100-200 ng/ml. Метотрексат +1,+3,+6 дни 10 мг/м²;
- при сиблинг идентичном доноре ПК циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 100-200 ng/ml;
- при неродственном идентичном доноре циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 100-200 ng/ml. Метотрексат +1,+3,+6 дни 10 мг/м²;
- продолжительность циклоспорина +100 д. При РТПХ II-IV ст +стероиды. Отмена циклоспорина примерно к +180 дню;
- пациенты с острой РТПХ II-IV стероиды 2 мг/кг. При персистенции или прогрессировании РТПХ вторая линия терапии согласно принятой в центре;
- контроль химеризма +30,+60,+100,+180 дни, при смещении химеризме возможно исследование иначе. Инфузия донорских лимфоцитов (DLI) не рекомендуется в связи с нежелательной РТПХ;
- при повторной ТГСК с Т деплацией режим кондиционирования: Циклофосфамид (300 мг/м²/д с -6 по -3 дни), флуударабин (30 мг/м²/д с -6 по -3 дни), одна доза томального облучения (TBI 2 Gy/грей), АТГ лошадиный для получивших АТГ кроличий при первичной ТГСК.

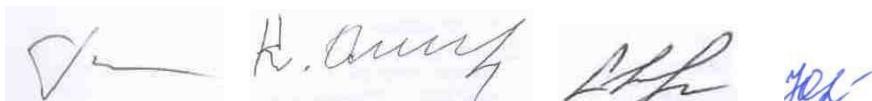
Рефрактерная цитопения с моносомией -7, -7 q или ≥2 aberrаций (и только клеточный) и нормоклеточном и гиперцеллюлярным костным мозгом (и только кариотип):

- К.М: >3,5x10⁸ NC/кг ;
- ПСКК: >4x10⁶/кг и <10⁴x10⁶/кг CD 34⁺ клеток или <5x10⁷/кг CD 3⁺;
- ПК: 3,5x10⁷ NC/кг от родственного/сиблинга совместимого донора;
- при неродственном ТГСК и при гаплотГСК с Т деплацией применение АТГ(иринотекан) 15 мг/кг/д 3 дня (-4 по -2) (Иммуноглобулин антитимоцитарный 2,5 мг/кг);

Кондиционирование: Тиотепа 8 мг/кг/день (-7 день) + треосульфан 14 мг/м²/д (с -6 по -4д) + флуударабин 40 мг/м²/день (с -6 по -3 день).

Профилактика РТПХ:

- при сиблинг идентичном доноре КМ и ПСКК < 12 лет: циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 100-200 ng/ml
- при сиблинг идентичном доноре КМ и ПСКК ≥ 12 лет : циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 100-200 ng/ml. Метотрексат +1,+3,+6 дни 10 мг/м²
- продолжительность циклоспорина +60 д. При РТПХ II-IV ст +стероиды. Отмена циклоспорина примерно к +100 дню.



- при сиблиинг идентичном доноре ПК циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 100-200 ng/ml.
 - при неродственном идентичном доноре циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 100-200 ng/ml. Метотрексат +1,+3,+6 дни 10 мг/м2
 - при неродственной ПК циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня и стероид метилпреднизолон 1,5 мг/кг/день с -4 дня 3 недели, снижение дозировки, при отсутствии РТПХ, больше 2 недель. Альтернатива стероидам микофеноловая кислота (активный метаболит микофенола мофетила).
 - продолжительность циклоспорина +100 д. При РТПХ II-IV ст +стериоидные препараты. Отмена циклоспорина примерно к +140 дню. Пациенты с острой РТПХ II-IV стероиды 2 мг/кг. При персистенции или прогрессировании РТПХ вторая линия терапии согласно принятой в центре.
- Первичный МДС: RAEB, RAEB-t, ОМЛ трансформированный из МДС.**

Кондиционирование пациенту < 12 лет:

- при неродственном ТГСК и при гаплотГСК с Т деплацией применение АТГ(иринотекан) 10 мг/кг/д 3 дня (-4 по -2) (Иммуноглобулин антитимоцитарный 2,5 мг/кг);
- треосульфан 14 мг/м2/д (с -6 по -4д)+ циклофосфамид 60 мг/кг/день (с -3 по -2 день), мелфалан 140 мг/м2/сутки (-1д).

Кондиционирование пациенту ≥ 12 лет:

- при неродственном ТГСК и при гаплотГСК с Т деплацией применение АТГ(иринотекан) 10 мг/кг/д 3 дня (-4 по -2) (Иммуноглобулин антитимоцитарный 2,5 мг/кг);
- тиотепа 8 мг/кг/день (-7 день) + треосульфан 14 мг/м2/д (с -6 по -4д)+ флуударабин 40 мг/м2/день (с -6 по -3 день). Профилактика РТПХ.

При сиблиинг идентичном доноре КМ и ПСКК < 12 лет циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 100-200 ng/ml.

При сиблиинг идентичном доноре КМ и ПСКК ≥ 12 лет циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 100-200 ng/ml. Метотрексат +1,+3,+6 дни 10 мг/м2.

- продолжительность циклоспорина +60 д. При РТПХ II-IV ст +стериоиды. Отмена циклоспорина примерно к +100 дню.
- при сиблиинг идентичном доноре ПК циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 100-200 ng/ml.
- при неродственном идентичном доноре циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 100-200 ng/ml. Метотрексат +1,+3,+6 дни 10 мг/м2
- при неродственной ПК циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня и стероид метилпреднизолон 1,5 мг/кг/день с -4 дня 3 недели, снижение дозировки, при отсутствии РТПХ, больше 2 недель. Альтернатива стероидам микофеноловая кислота (активный метаболит микофенола мофетила).
- продолжительность циклоспорина +100 д. При РТПХ II-IV ст +стериоиды. Отмена циклоспорина примерно к +140 дню. Пациенты с острой РТПХ II-IV стероиды 2 мг/кг. При персистенции или прогрессировании РТПХ вторая линия терапии согласно принятой в центре.

Вторичная МДС в следствии терапии первичной опухоли.

Кондиционирование: Тиотепа+Треосульфан+Флударабин.

Вторичная МДС после АА (тиотепа+треосульфан+флударабин) Тиотепа 8 мг/кг/день (-7 день) + треосульфан 14 мг/м2/д (с -6 по -4д)+ флуударабин 40 мг/м2/день (с -6 по -3 день).

Профилактика РТПХ:

- при сиблиинг идентичном доноре КМ и ПСКК < 12 лет: циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 100-200 ng/ml;
- при сиблиинг идентичном доноре КМ и ПСКК ≥ 12 лет :циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 100-200 ng/ml. Метотрексат +1,+3,+6 дни 10 мг/м2;
- продолжительность циклоспорина +60 д. При РТПХ II-IV ст +стериоиды. Отмена циклоспорина примерно к +100 дню;

- при сиблинг идентичном доноре ПК циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 100-200 ng/ml;
- при неродственном идентичном доноре циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 100-200 ng/ml. Метотрексат +1,+3,+6 дни 10 мг/м2;
- при неродственной ПК циклоспорин 3 мг/кг/д в сутки с -1 дня и стероид метилпреднизолон 1,5 мг/кг/день с -4 дня 3 недели, снижение дозировки, при отсутствии РТПХ, больше 2 недель. Альтернатива стероидам микофеноловая кислота (активный метаболит микофенола мофетила).
- Продолжительность циклоспорина +100 д. При РТПХ II-IV ст +стериоиды. Отмена циклоспорина примерно к +140 дню. Пациенты с острой РТПХ II-IV стероиды 2 мг/кг. При персистенции или прогрессировании РТПХ вторая линия терапии согласно принятой в центре.

Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз:

- при неродственном ТГСК и при гапло ТГСК с Т деплацией применение АТГ(иринотекан) 10 мг/кг/д 3 дня (-4 по -2) (Иммуноглобулин антитимоцитарный 2,5 мг/кг);
- треосульфан 14 мг/м2/д (с -6 по -4д)+ циклофосфамид 60 мг/кг/день (с -3 по -2 день), мелфалан 140 мг/м2/сутки (-1д).

При сиблинг идентичном доноре КМ и ПСКК < 4 лет циклоспорин 2 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 80-150 ng/ml.

При сиблинг идентичном доноре КМ и ПСКК ≥ 4 лет циклоспорин 1 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 80-150 ng/ml. (возможно применение тачролимуса).

- При неродственном идентичном доноре циклоспорин 2 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 80-150 ng/ml. Метотрексат +1,+3,+6 дни 10 мг/м2. При сиблинг идентичном доноре ПК циклоспорин 25 мг/кг/д в сутки с -1 дня, концентрация 80-150 ng/ml. стероиды 1,5 мг/кг/сутки, с -4 дня в течении 3 недель. Снижение дозировки, при отсутствии РТПХ, больше 2 недель. Альтернатива стероидам. Микофеноловая кислота (активный метаболит микофенола мофетила). Продолжительность циклоспорина +40 д. При РТПХ II-IV ст +стериоиды. Отмена циклоспорина примерно к +90 дню. Контроль химеризма +15,+90, при смещенном химеризме возможно исследование. Инфузия донорских лимфоцитов (DLI) не рекомендуется в связи с нежелательной РТПХ.

Синдромы костномозговой недостаточности

Режим кондиционирования:

- циклофосфамид (50 мг/кг/сут в течение 4 дней со дня -5 до дня -2).
- при выполнении ТГСК от родственного донора возможно применение в схеме Иммуноглобулина антитимоцитарного в сумарной дозой 7,5 мг/кг -5,-4,-3 дни, АТГ (иринотекан) 2,5 мг/кг/сутки (-4 по -1 д);

Стволовые клетки и источник трансплантата - неманипулированный костный мозг:

- 3.5×10^8 нуклеарных клеток на килограмм (NC/кг).

РТПХ/GVHD профилактика и лечения:

Циклоспорин (CSA) 2,5 мг/кг в 2-часовой инфузии дважды в день или 24 часовой инфузией (общая доза 5 мг/кг/день), начиная со дня -1 и с целью поддержания сывороточного уровня между 150-200 нг/ мл.

MTX: 3 дозы в дни, +1, +3 и +6 в дозе 10 мг/м2. Кальция фолинат 15-30 мг/м2, в дни+2,+4,+7.

Снижение дозы CSA приблизительно следует начинать с дня +100 при отсутствии острой РТПХ/GVHD. CSA прекращение должно происходить со дня + 180. В ряде случаев продление CSA до 6-9-12 мес. Пациенты с острой РТПХ/GVHD должны получать системные стероиды первоначально в дозе 2 мг/кг. Если регрессия происходит, стероиды должны быть постепенно отменять. Для непрерывной или прогрессирующей РТПХ/GVHD второй линией терапии, рекомендуется в соответствии с выбранной политикой центра.

Протокол по ТГСК от неродственного HLA типированного донора костного мозга/ПСКК: идентичный донор или с несоответствием по одному антигену или аллельное несоответствие с реципиентом молекулярного типирования по классу I и II локусов (например, A, B, C, DRB1 и DQB1).

Стволовые клетки и источник трансплантата состав:

- неманипулированный костный мозг $> 3.5 \times 10^8$ NC/кг;
- неманипулированные стволовые клетки периферической крови (если донор отказывается пожертвовать КМ): CD34 + клеток $> 4 \times 10^6$ /кг и $< 10 \times 10^6$ /кг и CD3 + клеток $< 1 \times 10^7$ /кг;

Режим кондиционирования:

- циклофосфамид (750 мг/м² в течение 4 дней со дня -6 до дня -3);
- флударабин (30 мг/м² в течение 4 дней со дня -6 до дня -3);
 - АТГ кроличий (Иммуноглобулин антитимоцитарный, Genzyme 2,5 мг/кг/сут) или АТГ (Fresenius) 15 мг/кг/сут в течение 4 дней со дня -6 до дня -3.

Стратегия профилактики и лечения GVHD:

- циклоспорин CSA 2,5 мг/кг в 2-часовой инфузии дважды в день (общая доза 5 мг/кг/день) или 24 часовой непрерывной инфузии, начиная со дня -1 и с целью поддержания сывороточного уровня между 150-200 нг / мл;
- + MTX: 3 дозы по дням +1, +3 и +6 в дозе 10 мг/м²;
- снижение CSA и стероидов следует начинать с дня +100 при отсутствии острой РТПХ. Отмена CSA должна происходить с день + 180. В ряде случаев продление CSA до 6-9-12 мес. Пациенты с острой РТПХ должны получать системные стероиды первоначально в дозе 2 мг/кг. Если происходит регрессия, стероиды должны снижение должно проводится медленно с последующей отменой.

Мониторинг химеризма:

- мониторинг химеризма через STR должна начаться при восстановлении нейтрофилов. Рекомендуется, чтобы эти анализы проводятся в дни 30, 60, 100 и 180 и в соответствии с клиническими требованиями. В случае возобновления роста клеток реципиента, более тщательный мониторинг рекомендуется для того, чтобы получить информацию о развитии ситуации смешанного химеризма.

Незлокачественные заболевания:

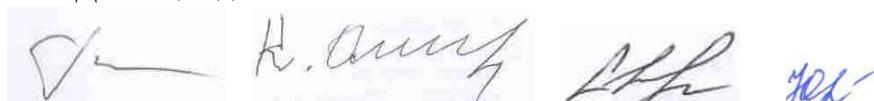
Комбинированные иммунодефициты включая: Вискот-Олдрич синдром, дефицит CD40L, PNP, XLP, Undefined T cell disorders, МНС класса II, LAD, остеопетроз

Миелоаблативное кондиционирование

Протокол	Химиотерапия	Серотерапия	Профилактика РТПХ
A	Бусульфан (внутривенно)* Флударабин 160 мг/м ²	алемтузумаб 1Н (ТД 1 мг/кг) или АТГ (ТД 10 мг/кг)	Циклоспорин Циклоспорин+микофеинолат или метотрексат
B	Бусульфан (в/в)* Циклофосфан (в/в) 200 мг/кг	алемтузумаб 1Н (ТД 1 мг/кг) или АТГ (для гаплоТГСК ТД 10 мг/кг)	Циклоспорин Циклоспорин+ метотрексат

Протокол В - Ви/Су теперь не используется обычно на многих центрах, как это было показано, что связано с высокой частотой развития веноокклюзионной болезни (VOD). Он включен здесь, так как это был самый широко используемый протокол в течение многих лет и поэтому некоторые центры могут чувствовать себя комфортно продолжая использовать это. Тем не менее, пользователи должны быть осведомлены о рисках, связанных с веноокклюзионной болезнью (VOD)

** ТД - общая доза



1 † - Алемтузумаб

† † ATG - Genzyme кроличий ATG

*Треосульфан 42 мг/м²

RIC протокол - Снижение интенсивности протокола

Протокол	Химиотерапия	Серотерапия	Профилактика РТПХ
С	Флударабин 150 мг/м ² Мелфалан 140 мг/м ²	алемтузумаб 1Н (ТД 1 мг/кг)	Циклоспорин Циклоспорин+микофенолат
Д	Треосульфан 42 мг/м ² Флударабин 150 мг/м ²	алемтузумаб 1Н (ТД 1 мг/кг)	Циклоспорин Циклоспорин+микофенолат

Избегайте Мелфалан 140mg/m2 <1 года, если только HLH

- треосульфат 36g/m2 <1 года.

При использовании АТГ с протоколами С или Д - быть в курсе роста заболеваемости EBV-PTLD

- для этих протоколов при использовании совместимых неродственных и родственных совместимых доноров – источник клеток выбора стволовых ПСКК/PBSC.
- при использовании КМ рассмотреть снижение дозы Кэмпас-1Н, до 0.6mg/kg особенно, если состояние требует полный донорский химеризм при Вискот-Олдрич синдроме или дефиците МНС класса II
- генотипически идентичный донор (включая 1 АГ несоответствие)
- протокол А или В или D
- использование серотерапии если 1 АГ несоответствие
- СуA/ММФ или СуA/МТХ

II СНД или фенотипически совместимый донор (не для синдрома Вискот-Олдрич- см. ниже):

- протокол А, С или D
- для совместимого (10/10) СНД и СРД предпочтительно RIC протокол С и D источником стволовых клеток ПСКК,
- серотерапия
- СуA
- МТХ или ММФ в качестве второго агента (СуA/ММФ при использовании ПСКК в качестве источника стволовых клеток).

III пуповинная кровь:

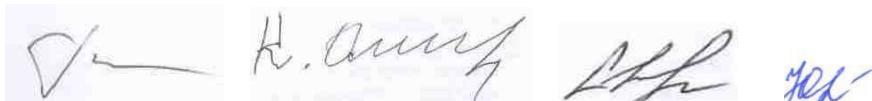
- протокол А или D;
- серотерапия;
- если хорошо подобраны (6/6 или 5/6) доноры и/или есть риск вирусной инфекцией рассмотреть отмену серотерапии;
- СуA (+ ММФ или стероиды, если риск РТПХ или если не использована серотерапия).

IV гаплотрансплантация

- протокол А, В;
- используйте Т деплекцию трансплантата (селекция CD34 +);
- серотерапия (ATG);
- СуA.

Для Вискотта Олдрич синдром СНД/СРД

- Протокол А или D
- Предпочтительно для совместимого (10/10) СНД и СРД с протоколом D источником стволовых клеток ПСКК,
- серотерапия
- Использование СуA



- Добавить МТХ или ММФ в качестве второго агента (использовать СуА/ММФ при использовании ПСКК, в качестве источника стволовых клеток).

Кондиционирование и посттрансплантационная фармакологическая профилактика РТПХ у пациентов с ТКИН и врожденными нейтропениями, хронической гранулематозной болезнью, гипер-IgM-синдромом и другими синдромами при выполнении ТГСК от гаплоидентичного донора (источник ГСК – костный мозг).

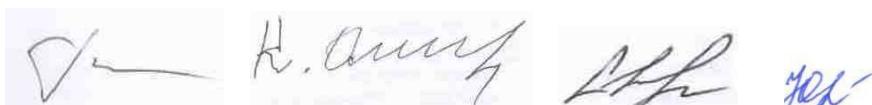
Кондиционирование				
Препарат	Курсовая доза	Разовая доза	Дни введения	Порядок введения
Треосульфан	42 г/м ² (у детей до года -36 г/м ²)	14 г/м ²	-5,-4,-3	Инфузия за 2 часа
Мельфалан	100 мг/м ²	100 мг/м ²	-2	Инфузия за 1 час
Флударабин	150 мг/м ²	30 мг/м ²	-6,-5,-4,-3,-2	Инфузия за 1 час
Иммуноглобулин антитимоцитарный	5 мг/кг	(1-2-2) мг/кг	-5,-4,-3	Инфузия за 6 часов

Профилактика РТПХ	
Препарат	Доза и режим введения
Циклофосфамид	50мг/кг в/венно в дни +3,+4 (старт 72 и 96 часов от начала миелоинфузии)
Такролимус	0,02 мг/кг/сутки постоянной инфузией с дня +5 до возможности возобновления перорального приема, затем перорально до дня + 120. Целевая концентрация Tss 8-12 ng/ml
Микофероловая кислота (активный метаболит микоферола мофетила)	30 мг/кг/сутки с дня +5 до дня +35

Кондиционирование и посттрансплантационная фармакологическая профилактика РТПХ у пациентов с ТКИН и врожденными нейтропениями, хронической гранулематозной болезнью, гипер-IgM-синдромом и другими синдромами при выполнении ТГСК от неродственного или гаплоидентичного донора(источник ГСК – костный мозг).

Кондиционирование				
Препарат	Курсовая доза	Разовая доза	Дни введения	Порядок введения
Треосульфан	42 г/м ²	14 г/м ²	-4,-3,-2	Инфузия за 2 часа
Тиофосфамид	300 мг/м ²	150 мг/м ²	-6,-5	Инфузия за 1 час
Флударабин	150 мг/м ²	30 мг/м ²	-6,-5,-4,-3,-2	Инфузия за 1 час
Иммуноглобулин антитимоцитарный*	5 мг/кг	(1-2-2) мг/кг	-5,-4,-3	Инфузия за 6 часов

Профилактика РТПХ	
Препарат	Доза и режим введения
Циклофосфамид	50мг/кг в/венно в дни +3,+4 (старт 72 и 96 часов от начала миелоинфузии) Σ доза 100 мг/кг Месна, инфузия и форсированный диурез по стандартной схеме



Такролимус	0,02 мг/кг/сутки постоянной инфузией с дня +5 до возможности возобновления перорального приема, затем перорально до дня + 120. Целевая концентрация Tss 8-12 ng/ml
Микофероловая кислота (активный метаболит микоферола мофетила)	30 мг/кг/сутки с дня +5 до дня +35

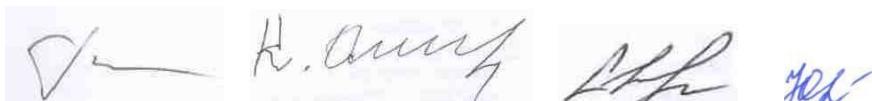
Кондиционирование и посттрансплантационная профилактика РТПХ у пациентов с ТКИН при выполнении ТГСК от гаплоидентичного донора с CD34 селекцией.

Кондиционирование				
Препарат	Курсовая доза	Разовая доза	Дни введения	Порядок введения
Треосульфан	42 г/м ²	14 г/м ²	-4,-3,-2	Инфузия за 2 часа
Флударарабин	150 мг/м ²	30 мг/м ²	-6,-5,-4,-3,-2	Инфузия за 1 час
Ритуксимаб	100 мг/м ²	100 мг/м ² (минимально 100 мг)	-1	Инфузия за 3 часа
Иммуноглобулин антитимоцитарный	5 мг/кг	(1-2-2) мг/кг	-5,-4,-3	Инфузия за 8 часов
<u>При синдроме Омена:</u> возможно алемтузумаб (вместо иммуноглобулина антитимоцитарного)	1 мг/кг	0,33 мг/кг	-10-9-8	Инфузия за 4-6 часов

Профилактика РТПХ	
Препарат	Доза и режим введения
Такролимус	0,02 мг/кг/сутки постоянной инфузией с дня -1 до возможности возобновления перорального приема, затем перорально до дня + 60. Целевая концентрация Tss 8-12 ng/ml
Метотрексат	5 мг/м ² +1 +3 +6

Кондиционирование и посттрансплантационная профилактика РТПХ у пациентов с гипер-IgM-синдромом, которым свойственен высокий риск неприживления (отторжения) трансплантата при выполнении ТГСК от гаплоидентичного донора с ТCRαβ-деплекцией.

Кондиционирование				
Препарат	Курсовая доза	Разовая доза	Дни введения	Порядок введения
Треосульфан	42 г/м ²	14 г/м ²	-4,-3,-2	Инфузия за 2 часа
Мелфалан	140 мг/м ²	140 мг/м ²	-1	Инфузия за 1 час
Флударарабин	150 мг/м ²	30 мг/м ²	-6,-5,-4,-3,-2	Инфузия за 1 час
Ритуксимаб	100 мг/м ²	100 мг/м ²	-1	Инфузия за 3 часа



Иммуноглобулин антитимоцитарный	5 мг/кг	(1-2-2) мг/кг	-5,-4,-3	Инфузия за 8 часов
Профилактика РТПХ				
Препарат	Доза и режим введения			
Такролимус	0,02 мг/кг/сутки постоянной инфузией с дня -1 до возможности возобновления перорального приема, затем перорально до дня + 60. Целевая концентрация Tss 8-12 ng/ml			
Метотрексат	5 мг/м ² +1 +3 +6			

Остеопетроз

Совместимый родственный сиблиング донор

Критерии включения:

- HLA-геноидентичный донор.

Критерии исключения:

- нейропатическая форма (МРТ, генетика: OSTM1 +) (оценка биопсии кости или генетика: TCIRG1-, CLCN7-, RANK-, RANKL +);
- CLCN7 +: нейропатические формы должны быть исключены.

Кондиционирование :

Стандартный протокол, Бусульфан в основе:

- бусулфек (адаптированный на вес, кинетика рекомендуется): день -8 до дня -5;
- флударабин (150 мг/м²): 30 мг/м²/день, день -7 до дня -3;

Протокол, Треосульфан в основе*:

- треосульфан (> 1 г: 42 г/м², <1г 36 г/м²): 14 г/м²/день или 12 г/м²/день, день -7 до дня -5;
- флударабин (150 мг/м²): 30 мг/м²/день, день -7 до дня -3;
- тиотепа (10 мг/кг): 2 x 5 мг/кг в день -4;

Трансплантация:

- КМ (1-й выбор):> 5 x 108 NC/ кг массы тела
- ПСКК/PBSC (2-й выбор):> 10 x 106 CD34 +/кг массы тела

РТПХ профилактика:

- CSA (3 мг/кг/день): начать внутривенно в день -5, уровень в крови от 100 до 150 дней от 0 до дня 100, снижение по 20% каждые две недели;
- если донор > 14 лет и/или ПСКК/PBSC использование: дополнительно микофенолат мофетил (ММФ) 1200 мг/м², начало внутривенно в день 0, остановка в 30-й день.

* Протокол с треосульфаном может быть использован в ситуациях повышенного риска (значительное экстрамедуллярное кроветворение, значительная гепатосplenомегалия, гидроцефалия, легочная гипертензия, инфекции, пациенты > 1 года, повторная трансплантация) в соответствии с международным протоколом.

Показания к ТГСК:

- гематологический недостаточность и неизбежная потеря зрения (например, нистагм и/или сузились foramina оптических нервов в МРТ/КТ) представляют абсолютные (и срочные) показания к ТГСК.

Спектр гематологических проблем варьируется от легкой анемии (с сохраненным кроветворением и нет экстрамедуллярного кроветворения), гемотрансфузационная зависимость - анемия и тромбоцитопения (без соответствующего пространства костного мозга и выраженной гепатосplenомегалии), это указание должно быть тщательно проанализировано и учтено в контексте с другими симптомами и наличием донора. Биопсии костного мозга, количество ретикулоцитов и CD34 позитивных стволовых клеток в периферической крови, а также уровень

ЛДГ и ультразвуковое исследование печени и селезенки, может помочь оценить функцию костного мозга в менее тяжелых случаях.

- серьезные проблемы болезни, кроме гематологической неудачи или неминуемой потерей зрения может рассматриваться как относительные показания к ТГСК, например: множественные переломы после неадекватной травмы; тяжелые пороки развития костей, особенно костей головы, повторные бактериальные инфекций и/или проблемы ЦНС, таких как гидроцефалия и/или Арнольда-Киари, как поражение или центральные судороги. Помимо истории болезни, МРТ и КТ (возможно с серийными сканирования) должны помочь оценить клиническую значимость этих симптомов.

Абсолютные противопоказания для стандартного ТГСК:

- внешний дефект остеокластов характеризуется мутацией гена RANKL;
- нейропатическая форма остеопетроза характеризующейся энцефалопатией и нейродегенеративной раздражительностью, гипертонус, припадки не гипокальциемические (первичный неврологический дефект) и прогрессивная задержка развития, связанная с мутациями гена OSTM1 (а иногда и гена CLCN7).

Относительные противопоказания для ГСК могут возникнуть от серьезных проблем у отдельных пациентов, например, плохого клинического состояния (инфекции, легочной гипертензии, повышенного внутричерепного давления) или тяжелые нарушения (например, слепоты и глухоты). У некоторых пациентов - например у пациента с известным генетическим дефектом (TCIRG1, CLCN7 или RANK), но без гематологической недостаточности - решение за или против ГСК может быть довольно трудно..

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (протокол по лечению гистиоцитоза из клеток Лангенгарса у детей и подростков LCH IV)

Критерии проведения ТГСК

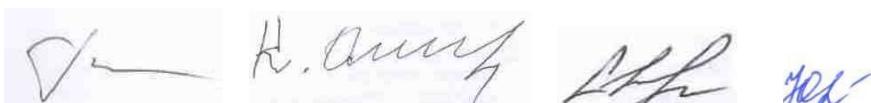
- AD worse группа в группах органов риска после 6 недель терапии (после инициального курса 1, раздел I, см протокол Гистиоцитоз), или AD worse или AD интермедиа в органах риска после 12 недель лечения (после инициального курса 2, раздел I, см. протокол Гистиоцитоз);
- или AD worse после 2го или 3-го курса 2 CdA/AraC, а также AD worse или AD интермедиа после 4-го курса 2 CdA/AraC (раздел III, см. протокол Гистиоцитоз).

В качестве источника ГСК предпочтительней использовать костный мозг. Использование ГСК периферической крови не рекомендуется, однако возможно при выполнении критериев совместимости. Общее количество мононуклеарных клеток костного мозга должно быть $> 5 \times 10^8 / \text{кг}$, но не более $7 \times 10^8 / \text{кг}$ при использовании клеток периферической крови должно быть не менее $5 \times 10^6 / \text{кг} \text{ CD } 34$ клеток/кг

день	препарат	доза
-7	флударабин*	30МГ/М2 в/в 30-60 минут
-6	флударабин*	30МГ/М2 в/в 30-60 минут
-5	флударабин*	30МГ/М2 в/в 30-60 минут
-4	флударабин*	30МГ/М2 в/в 30-60 минут
-3	флударабин*	30МГ/М2 в/в 30-60 минут
-2	мелфалан*	140МГ/М2 в/в 30 минут
-1	День отдыха	-
0	миелоинфузия	-

*коррекция дозы для детей < 12 мес\

- флударабин 1 мг/кг;
- мелфалан 4,7 мг/кг;
- иммуноглобулин антитимоцитарный 2,5 мг/кг (-6,-5,-4,-3,-2 дни).



Проводится премедикация: преднизолон 1 мг/кг за 12 часов до иммуноглобулина антитимоцитарного. За 1 час до каждого введения препарата Иммуноглобулина антитимоцитарного вводится повторно в той же дозе (1мг/кг), при необходимости доза и кратность премедикации может увеличиваться. За 30 минут до Иммуноглобулина антитимоцитарного в/в дифенгидрамин 1,25мг/кг, ацетаминофен 15 мг/кг. Через 4-6 часов можно повторить введение.

Профилактика РТПХ циклоспорин, с -3 дня и продолжительностью до +50 дня с постепенным снижением в течении 8 недель.

Начальная разовая доза 2,5 мг/кг в/в каждые 8 часов для пациентов с весом менее 40 кг или 2,5 мг/кг каждые 12 часов для больных с весом более 40 кг.(возможно непрерывное титрование препарата) если больные способны принимать препараты внутрь, возможно заменить внутривенное введение циклоспорина на прием перорально.

При проведении ТГСК от не полностью совместимого донора (вне зависимости от источника стволовых клеток) для профилактики РТПХ и иммunoсупрессии необходимо использовать миокофеноловая кислота (активный метаболит миокофенола мофетила).

Курс начинается с -3 дня в дозе 3г/сутки для пациентов с весом \geq 40 кг, разделенные на 2-3 приема (введения). Больные с весом < 40 кг получают в разовой дозе 15 мг/кг, каждые 8 часов. Внутривенный способ введения рекомендуется в дни с- 3 по +5, далее возможно назначение препарата через рот с +6 до +30 дня.

Курс прекращается на +30 день или на 7 день после приживления при отсутствии признаков оРТПХ. Днем приживления считается первый из трех последовательных дней, когда абсолютное количество нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$

В случае развития оРТПХ, требующей системной терапии, курс MMF может быть прекращен через 7 дней после начала системной терапии оРТПХ (в случае исчезновения кожной сыпи, рвоты, диареи)

GCSF в дозе 5 мкг/кг п/к или в/в ежедневно с +8 дня до восстановления абсолютного числа нейтрофилов $>1 \times 10^9/\text{л}$ в течение 2 дней.

Инфузия донорских лимфоцитов DLI разрешается больным со смешанным химеризмом. DLI может быть проведена больным со смешанным химеризмом (<95% донора) и (<50% приживления донорских Т-клеток при отсутствии признаков РТПХ. DLI проводится с интервалами в 3-4 недели при отсутствии признаков РТПХ при персистенции смешанного химеризма с повышением доли CD 3+ лимфоцитов. CD 3+ лимфоциты необходимо вводить с увеличением дозы (1×10^5 , 5×10^5 , 1×10^6)

Линейно специфический химеризм (в Т, В и миелоидных ростках, привозможности) должен оцениваться с помощью ПЦР анализа информативных минисателлитных регионов или с помощью FISH-анализа половых хромосом перед каждой DLI и каждые 3 месяца в процессе последующего наблюдения до стабилизации показателей химеризма в течении 12 месяцев.

Восстановление: достижение абсолютного количества нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ и числа тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$ (без трансфузии в течении 3 последовательных дней). А случае когда не происходит восстановление нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ к дню +42, будет расценено как недостаточность трансплантата. Наличие >95% донорских клеток будет расценено как полный донорский химеризм. Анализ на химериз должны проведены на +28, +60, +100, +360 и +720 дни

ПРОЦЕДУРЫ С ТРАНСПЛАНТАТОМ [1,4, 6-12]:

- стимуляция донора G-CSF при проведении стандартной ТГСК (без Т-клеточной деплекции) начинается со дня -4 и проводится в виде подкожных инъекций в дозе 5-10 мкгр/кг каждые 12 часов (либо 1 раз с сутки, в зависимости от решения врача). В день проведения афереза последнее введение препарата в дозе 10-12-20 мкгр/кг осуществляется за 2-4 часа до проведения афереза ГСК;



- стимуляция донора G-CSF при проведении Т-клеточной деплении начинается со дня -5, в виде подкожных инъекций в дозе 10 мкгр/кг каждые 24 часа в утренние часы;
- контроль уровня CD 34+ на -4 день стимуляции, при необходимости дозу можно увеличить G-CSF до 20 мкгр/кг. В день -1, введение препарата в дозе 10-12-20 мкгр/кг осуществляется за 2 часа до проведения афереза ГСК.

Манипуляции с трансплантатом:

Получение и обработка трансплантата ПСКК:

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

- костный мозг: забор, манипуляции, хранение, переливание.

Стандартно в качестве трансплантата для реципиентов с весом менее 45 кг при проведении ТГСК от HLA-совместимого (родственного, неродственного) донора используется костный мозг при отсутствии иных медицинских показаний. При проведении трансплантации у пациентов с весом более 45 кг или при необходимости проведения Т-клеточной деплении в качестве трансплантата возможно использовать стволовые клетки периферической крови.

NB! Пуповинная кровь братьев/сестер пациента подлежит обязательному криоконсервированию независимо от количества в образце мононуклеарных клеток.

- забор костного мозга производится в стерильной операционной под общим обезболиванием. Донор подается в операционную с установленным периферическим/центральным катетером + дискофикс.

На область задних гребней подвздошных костей накладываются салфетки с повидон-йодом за 30 минут до предполагаемого забора.

Приготовление среды для забора костного мозга:

- компоненты (стандартный гепарин и среда ACD).

Финальная концентрация гепарина в трансплантате 10 -15 ЕД/мл.

Аспирация костного мозга выполняется путем множественных пункций задних гребней подвздошных костей, выполняется одновременно двумя манипуляторами с обеих сторон. За одну аспирацию следует получать в среднем 2- 5 мл-10 мл костного мозга (в зависимости от принятой техники в клинике). 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 мононуклеарных клеток должен быть не менее 2×10^8 /кг массы тела реципиента. Забранный костный мозг помещается в пакет (500мл) с ACD-A(63мл) и гепарином (10-15 ЕД гепарина на 1 мл КМ).

- протамин-сульфат: 1 мл инактивирует 1000 ЕД гепарина.
- дозировка протамин-сульфата (Мл) = объем трансплантата (в мл): 100.
- половина дозы протамин-сульфата вводится на 1/3 трансфузии, вторая половина – по окончании трансфузии.

Процедура забора костного мозга (После забора КМ донор находится под наблюдением анестезиолога. На следующий день после забора КМ - общий анализ крови, выписка под амбулаторное наблюдение. Донору КМ по показаниям назначаются на 1 месяц препараты железа по 3-5 мг эл. железа на кг.). По показаниям возможно назначение антибактериальной терапии, фолиевой к-ты, симптоматическая терапия.

Манипуляции с костным мозгом:

Для уменьшения объема миелоинфузии проводится плазмаэкстракция.

- при дозе костного мозга > 50мл/кг проведение эритроэкстракции и/или плазмоэкстракции независимо от групповой совместимости;

- при трансфузии костного мозга О(I) группы крови реципиенту со A(II), B(III), AB(IV) и изотитре < 1:64 - проведение плазмоэкстракции;
- при «большой» АВО-несовместимости (таблица) крови донора и реципиента - проведение эритроэкстракции и плазмоэкстракции.

Показания к удалению эритроцитов:

- групповая несовместимость донора и реципиента:
 - реципиент 0(I) / донор - все остальные группы;
 - реципиент A(II) / донор - B(III) или AB(IV);
 - реципиент B(III)/донор - A(II) или AB(IV).

Манипуляции с периферическими стволовыми клетками крови:

- при трансфузии трансплантата О(I) группы крови реципиенту с A(II), B(III), AB(IV) и изотитре < 1:64 - проведение плазмоэкстракции.

Проведение иммунофенотипирования трансплантата:

- определение CD34+- и CD3+-позитивной фракции клеток во всех трансплантатах;
- определение ТСР $\alpha\beta$ -лимфоцитов в продукте Т-деплеции;
- определение CD16/56+-позитивной фракции клеток в продукте Т-деплеции при наличии несовместимости по KIR-эпитопу между донором и реципиентом у пациентов со злокачественными заболеваниями;
- прочие подтипы – согласно протоколу деплеции (определение CD3/4, CD3/8, а/b, гамма/дельта – фракций в продукте Т-деплеции при использовании CD4/8/19-деплеции).

NB! Иммунофенотипирование конечного продукта проводится независимо от выбранного источника ГСК (КМ, СКПК) в течение 12 часов при проведении ТГСК от родственного донора, в течение 12 часов от момента доставки трансплантата при проведении ТГСК от неродственного донора (при отсутствии результатов исследования в сопроводительной документации)/

Критерии адекватности доз в ГСК

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

Хранение КМ (ПСКК):

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

Криоконсервирование:

- при проведении трансплантации КМ 50-100 мл неманипулированного трансплантата в стерильном контейнере направляется для культивирования мезенхимальных стволовых клеток в лабораторию с сопроводительной документацией.

При проведении ТГСК от неродственного донора независимо от источника ГСК проводится криоконсервирование части трансплантата: пробирки с определенными дозами ТСР $\alpha\beta$ -лимфоцитов и/или CD45RA-лимфоцитов (смотрите протокол деплеции).

Трансплантация ГСК:

- размораживания ГСК (проводится в соответствующих условиях с применением специального оборудования);

- размораживание ГСК.

Размораживание ГСК:

- 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 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:

Трансфузия КМ или ПСКК проводится в день 0 в центральную (в периферическую вену). За 30-40 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), трамадол (по показаниям), метамизол натрия, ацетаменофен и др;
- диазепим, др препараты по показаниям;
- дексаметазон 0,2 мг/кг или метилпреднизолон;
- фуросемид 0,5 мг/кг.

Противорвотные (ондансетрон, трописетрон).

КМ или ПСКК должны быть перелиты через центральный катетер при помощи инфузационной системы. Время трансфузии – 1,5-2 часа, в зависимости от объема костного мозга и массы реципиента. Скорость трансфузии соответствует быстрой гемотрансфузии. Инфузия КМ или ПСКК 3-5 мл/кг/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. Параллельно переливанию ПСКК проводится инфузционная терапия.

При трансфузии криоконсервированных ГСК: в связи с низкой температурой размороженной 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. Инфузия 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 физиологическом растворе в/в с 8 часов утра до 20 часов вечера.

Сопроводительная терапия [1,4,6-28]:

Гемопоэтические колониестимулирующие факторы (Г-КСФ):

- при инфекционных осложнениях возможно подключить Г-КС с дня «+4» возможно назначение Г-КСФ в дозе 5 (10) мкг/кг/день подкожно или внутривенно до момента восстановления лейкоцитов $>1,0 \times 10^9/\text{л}$. 2.

Деконтаминационная терапия:

В качестве кишечной деконтаминации рекомендовано назначение противогрибковых препаратов (нистатин, амфотерицин В, кетоконазол и др) и препаратов, действующих на флору кишечника (аминогликозиды, полимиксин, фторхинолоны и др). 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:

- амоксициллин 25-40 мг/кг, максимально - 1,5 г/сут/ сут с -10 (-14) дня, амоксициллин клавуланат 375 мг 3 раза в сутки (макс-6 г/сут);

Длительность приема определяется наличием посттранспланационных осложнений (РТПХ, очаги инфекций), иммунологическим статусом и степенью риска развития пневмококковой инфекции. Отмена при назначении ванкомицина, возобновление при отмене системной антибактериальной терапии. После аллогенных ТГСК назначается на один год.

В случае непереносимости препарата назначается препараты группы фторхинолонов или аминогликозидов. 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.

Профилактика грибковых инфекций:

Инвазивные грибковые инфекции являются одной из ведущих причин инфекционной летальности после ТГСК.

- флуконазол – 8-12 мг/кг/сутки;
- итраконазол – 5-7 мг/кг/сутки;
- вориконазол – 10-14 мг/кг/сутки;
- позаконазол – 10-12 мг/кг/сутки;
- миофунгин, каспофунгин 50 (70) мг/м² сутки 1 раз в день капельно более 1 часа.

В качестве вторичной профилактики предлагают использовать амфотерицин В, позаконазол, вориконазол. Преимущество отдается двойной профилактике (амфотерицин В + вориконазол или амфотерицин В + каспофунгин/ миофунгин), в сочетании с возможными трансфузиями донорских гранулоцитов в периоднейтропении после алло ТГСК.

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.

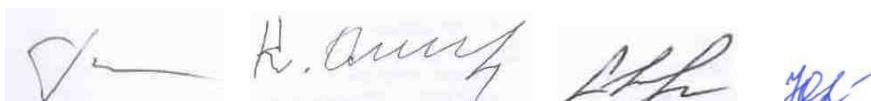
амфотерицин В (суспензия) детям до 1 года 1г/сут, старше - 1-2 г/сут со дня -14, отмена при восстановлении гранулоцитопоэза, при отсутствии РТПХ и стероидной терапии.

Старт в/в введения +1 день стоп +14 день в виде 2-4 часовой инфузии (при возможности приема через рот, уровень лейкоцитов больше 1000 в мкл удерживающая более 3 дней).

При наличии иммунологических осложнений, требующих длительного применений иммуносупрессивной терапии, прием продлевается до полной отмены иммуносупрессии.

Профилактика реактивации герпетических инфекций:

Ацикловир/валацикловир.



Высокие дозы ацикловира или валацикловира могут снизить риск CMV реактивации, но неэффективны в отношении профилактики CMV болезни.

Все пациенты должны получать ацикловир в/в в дозе 250 мг/м² 3 р в день с последующим переходом на пероральный прием в дозе 300 мг/м² 2 р в день как минимум 1 год после алло ТГСК. Герпес вирус I и II типов, VZV.

Ацикловир 250 мг/м² х 3 раза в день внутривенно, со дня начала режима кондиционирования до д+30 до перевода на пероральный прием; доза per os - 500 мг/м² 3 раза в сутки до дня +120, далее 250 мг/м² до д+100 (до 6 мес.) или дольше у больных с осложненным течением посттрансплантационного периода

Ганцикловир:

Профилактика цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции Ганцикловир 10 мг/кг/сут с целью профилактики CMV-реактивации назначается с – 9 до – 1 дня при проведении гапло-ТГСК и при проведении трансплантации от CMV IgM-позитивного донора. При диагностике у пациента течения CMV-инфекции терапия препаратом проводится до полной негативизации вируса с перерывом в день проведения миелоинфузии (день 0).

Ганцикловир (лечение ЦМВ-инфекции) посттрансплантационный период: после достижения приживления (гранулоциты >500/мкл в течение 3-х дней) 10 мг/кг в/в на 2 введения - 2 недели (14-21 день), назначается при 2-кратной PCR - позитивности или позитивности на ранние АГ; при клинике, совместимой с висцеральной ЦМВ инфекцией (интерстициальный пульмонит ± однократно ПЦР-ЦМВ-pos). Рекомендовано определение антигенов ЦМВ методом ПЦР с частотой 1 раз в неделю. В случае обнаружения вируса начать терапию.

Вирусные инфекции – профилактика и лечение:

А) Вирусологический мониторинг и диагностика

Планово:

1) при поступлении больного в отделение ТГСК

Серология - IgG к вирусам CMV, EBV, HSV1&2, HZV, Toxo

ПЦР кровь – CMV, EBV - всем

При респираторных симптомах – мазок (аспират) из носоглотки (изолированная ринорея, тонзиллит) либо БАЛ (кашель, одышка, гипоксемия, изменения на КТ/ Рг легких, аускультативная симптоматика легочной инфекции) на респираторные вирусы (ПЦР - рино, грипп, парагрипп, РС, метапневмо, корона-вирусы).

При диарее – ротавирус, норовирус.

2) регулярный скрининг:

• для пациентов после ТГСК с СРД – CMV еженедельно, до восстановления CD3>200/мкл.

При приеме ИСТ с включением кортикоидов - EBV раз в две недели, до восстановления CD3>200/мкл.

Для пациентов после ТГСК с СНД и гапло с деплацией трансплантата – CMV еженедельно до восстановления CD3>200/мкл, EBV и ADV 1 раз в 2 недели до восстановления CD3>200/мкл.

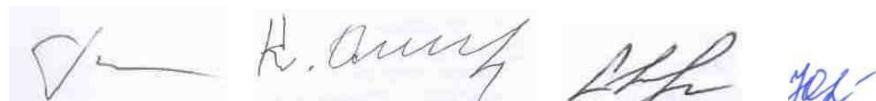
Для пациентов после трансплантации пуповинной крови – CMV, EBV, ADV еженедельно до восстановления CD3>200/мкл.

Для пациентов с хронической РТПХ на комплексной ИСТ – кровь - CMV, EBV еженедельно, ADV, ВК-вирус 1 р в 2 недели.

Количественно – CMV, EBV, ADV

2. При клинических симптомах

Среды, органы	Определяемые вирусы
Слизистые полости рта после дня +30	HSV I, II



Легкие (биопсийный материал), мокрота, промывные воды бронхов (БАЛ)	Грипп, парагрипп, RS вирус, метапневмо, коронавирус, CMV, ADV, HHV6
Аспират из носоглотки (при симптомах!!)	Грипп, парагрипп, RS вирус, метапневмо, коронавирус, риновирус
Содержимое кишечника (кал, рвотные массы) Биоптат слизистой ЖКТ	CMV, ADV, вирусы кишечной группы (ротавирус, норовирус, энтеровирус, астровирус)
Моча (цистит, нефропатия)	CMV, ADV, BK
Ликвор	Herpes I, II, Herpes zoster, BK, JC, CMV, EBV, ADV, HHV6, энтеровирусы, Toxo, noro!!
Костный мозг	CMV, HHV6, парвовирус B19
Биоптат печени	CMV, ADV, EBV, вирусы гепатитов В, С, дельта, HHV6

Б) Профилактика

HSV/VZV

Профилактика проводится всем пациентам

Ацикловир 750мг/м²/сут в/в, далее 250 мг/м² 2 р в сутки перорально с момента начала кондиционирования до +100 дня и/или CD4> 200/мкл (в ряде центров все-таки 300/мкл)

Вакцинопрофилактика VZV серонегативных реципиентов

CMV

Группа стандартного риска:

Ацикловир 750 мг/м²/сутки с момента начала кондиционирования до +100 дня и/или CD4> 200/мкл

Группа высокого риска¹:

Ганцикловир 10 мг/кг/сут с момента начала кондиционирования до -1 дня

EBV

Группа высокого риска² развития EBV-ассоциированного PTLD

Ритуксимаб 375 мг/м² в/в – минимум 1 введение до ТГСК

CMV

Количественная ПЦР CMV в крови 1 р/нед до +100 дня, далее 1 р/2 нед до достижения CD4+>200 кл/мкл

При сохранении иммуносупрессивной терапии/РТПХ возможно дольше

EBV

Количественная ПЦР EBV в крови 1 р/нед до +100 дня, далее 1 р/2 нед до достижения CD4+>200 кл/мкл

При обнаружении EBV виремии проведение КТ (МРТ) головы, грудной и брюшной полостей для исключения EBV-ассоциированного PTLD

AdV (аденовирус)

Количественная ПЦР AdV в крови 1 р/нед до достижения CD4+>200 кл/мкл для пациентов группы высокого риска³

HHV6

Количественная ПЦР HHV6 в крови при появлении клиники и/или у пациентов после трансплантации пуповинной крови

Полиомавирус 1го типа (BKV)

Количественная ПЦР BKV в моче при появлении клинической симптоматики геморрагического цистита или появлении лабораторных признаков нефропатии

Группа респираторных вирусов⁴

При появлении клиники ОРВИ показано проведение диагностических мероприятий:

Назофарингеальные смывы

Мазки или аспитраты из носоглотки

Бронхо-альвеолярный лаваж

В) Лечебная тактика:

CMV

Критерии начала упреждающей терапии:

Неродственная или гаплоидентичная ТГСК – любой положительный результат (независимо от количества ДНК CMV в крови)

Родственная ТГСК - ≥ 1000 копий ДНК CMV/мл крови

Первая линия терапии:

Ганцикловир⁵

Фоскарнет натрий⁶ при:

абсолютном количестве лейкоцитов $<2000/\text{мкл}$

перsistенции CMV виремии в течение 2-х недель терапии ганцикловиром

При резистентности к указанной выше терапии

Фоскарнет натрий

цидофовир⁷

CMV-специфичные Т-лимфоциты

При тяжелой форме органного поражения - комбинированная терапия

Критерии отмены терапии – получение 2-х последовательных негативных результатов

EBV

При выявлении более 1000 коп ДНК EBV/ 10^5 нуклеарных клеток – динамическое наблюдение и диагностический поиск лимфопролиферации

При удвоении количества копий в течение недели – начало терапии:

дезэскалация иммуносупрессивной терапии (при отсутствии противопоказаний)

Ритуксимаб 375 мг/м² 1 р/нед №4

EBV-специфичные Т-лимфоциты

При лимфопролиферативном синдроме - биопсия очагов поражения с последующим решением вопроса о дальнейшей тактике ведения.

ADV

При выявлении более 1×10^6 коп/мл ADV в крови и/или двухкратном качественном обнаружении ADV в двух субстратах (один из которых – кровь) у пациентов группы высокого риска³ - терапия:
цидофовир
ADV -специфичные лимфоциты
Рибавирин (альтернатива)

Полиомавирус 1го типа (BKV)

При наличии клинической симптоматики геморрагического цистита/нефропатии и количественном выявлении BKV в крови – начало терапии.

Препараты выбора:

фторхинолоны
низкие дозы цидофовира
лефлуномид

HHV6

При наличии клинических проявлений⁸ и виреции >1000 коп/мл – начало терапии.

Препараты выбора:

Фоскавир
цидофовир

. HSV

Терапия резистентной формы – см. VZV

VZV

При наличии клинической симптоматики:

Ацикловир 1500 мг/м²/сут

. Группа респираторных вирусов⁴

RSV

Пациентам из группы высокого риска (с предшествующей обструктивной патологией легких) при наличии клинической симптоматики – начало превентивной терапии:

Рибавирин в аэрозольной форме

Паливизумаб

Вирус гриппа А и В

При наличии клинической симптоматики – начало терапии:

Оセルтамишивир⁹

Инфекции центральной нервной системы

При наличии клинических проявлений (менингит):

- консультация невропатолога
- МРТ (область исследования определяется специалистом-невропатологом)
- консультация окулиста
- лумбальная пункция с диагностической целью:
- вирусологическое исследование ликвора
- ПЦР-диагностика с количественным определением уровня HSV, HHV6, VZV, CMV, EBV, JCV, AdV

Инфекции желудочно-кишечного тракта:

Биопсия слизистой оболочки с иммуногистохимическим исследованием на вирусы. Лечение – в соответствии с клиникой и наличием/отсутствием виреемии

Инфекции дыхательных путей:

При наличии клинической симптоматики показано проведение следующих диагностических мероприятий:

- Вирусологическое исследование аспираата из носоглотки
- Бронхоальвеолярный лаваж с последующим вирусологическим исследованием

Инфекции мочеполовой системы

При наличии клинической симптоматики показано проведение вирусологического исследования мочи:

Методом ПЦР количественное определение уровня BKV, AdV, CMV, JCV, HHV6

Г) Приложение

¹ риск развития CMV-инфекции у реципиента ТГСК высокий в следующих случаях:

Реципиент CMV+ /Донор CMV-

Т-клеточная деплазия

Трансплантація пуповинной крові

² Группа высокого риска развития EBV-ассоциированного PTLD:

Т-клеточная деплазия

Трансплантація пуповинной крові

Применение anti-CD52⁺ mab

Гаплоидентичная ТГСК (Т-клеточная деплазия)

³ Группа высокого риска развития адено-вирусной инфекции: реципиенты

Т-клеточной деплазии

Гаплоидентичной ТГСК

Трансплантація пуповинной крові

HLA-MMUD

АТГ/ anti-CD52⁺ mab

Текущая РТПХ (терапия стероидами)

⁴ Группа респираторных вирусов:

Вирус гриппа человека

Вирус парагриппа человека

Респираторно-синцитиальный вирус

Метапневмовирус человека

⁵ Коррекция дозы ганцикловира в зависимости от уровня клиренса креатинина

для взрослых и детей >16 лет

Клиренс креатинина мл/мин	Индукционная терапия	Поддерживающая терапия
> 70	5.0 мг/кг/12ч	5.0 мг/кг/24ч
50 до 69	2.5 мг/кг/12ч	2.5 мг/кг/24ч
25 до 49	2.5 мг/кг/24ч	1.25 мг/кг/24ч
10 до 24	1.25 мг/кг/24ч	0.625 мг/кг/24ч
< 10	1.25 мг/кг трижды в неделю с последующим гемодиализом	0.625 мг/кг трижды в неделю с последующим гемодиализом



⁶ Для пациентов с почечной недостаточностью доза фоскарнета корректируется в зависимости от значения клиренса креатинина

Клиренс креатинина (мл/мин)/кг	Индукционная терапия	Поддерживающая терапия
Норма	90 мг/кг/12ч	90 мг/кг/24ч
> 1 до 1.4	70 мг/кг/12ч	70 мг/кг/24ч
> 0.8 до 1	50 мг/кг/12ч	50 мг/кг/24ч
> 0.6 до 0.8	80 мг/кг/24ч	80 мг/кг/48ч
> 0.5 до 0.6	60 мг/кг/24ч	60 мг/кг/48ч
>= 0.4 до 0.5	50 мг/кг/24ч	50 мг/кг/48ч
< 0.4	Не рекомендуется	Не рекомендуется

В связи с угрозой развития тяжелых электролитных нарушений, при назначении фоскарнета натрия требуется мониторинг уровня калия, фосфора, магния и ионизированного кальция каждые 12 ч.

⁷ Применение цидофовира противопоказано при почечной недостаточности (креатинин >1,5, клиренс креатинина < 55 мл/мин). При повышении уровня креатинина на 0,5 мг/дл и более относительно изначального уровня, а также при развитии протеинурии 3+ или более, назначение цидофовира отменяется.

С целью снижения нефротоксичности показано проведение следующих мероприятий:

Перед каждой инфузией назначается пробеницид и прегидратация солевыми растворами (5-10 мл/кг в зависимости от состояния легких и наличия отеков)

Пробеницид принимается перорально за 3 часа до начала инфузии цидофовира
Дети 2-14 лет (менее 50 кг): 1 г/м² поверхности тела

Повторное и третье введение пробеницида осуществляется на 2 и 8 час после окончания инфузии цидофовира

Дети 2-14 лет (менее 50 кг):

Доза пробеницида – 0.5 г/м² поверхности тела, максимальная однократная доза – 2 г

Если вес ребенка >50 кг, дозировка аналогична взрослой

NB! Если ребенок младше 2 лет, решение о применении пробеницида принимается коллегиально, в связи с тем, что официально это не разрешено.

⁸ лихорадка, сыпь, гепатит, идиопатическая пневмония, энцефалит

⁹ дозировка Осельтамивир

Дети 3-12 мес.	3 мг/кг по 2 р/день
Дети старше 12 мес. < 15 кг	30 мг по 2 р/день
15-23 кг	45 мг по 2 р/день
24-40 кг	60 мг по 2 р/день
> 40 кг и взрослые	75мг по 2 р/день

Профилактика протозойных инфекций:

Пневмоцистная инфекция:

Профилактика пневмоцистной инфекции начинается до трансплантации, в период проведения кондиционирования и возобновляется с момента приживления трансплантата при условии

лейкоциты $>1.0 \times 10^9/\text{л}$ (более 3 дней), тромбоциты $>75.0 \times 10^9/\text{л}$ и продолжается течение 12 мес, (3 месяца после окончания иммуносупрессивной терапии).

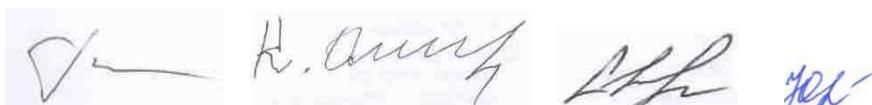
Триметопrim/сульфаметоксазол, в дозе 3-5 мг/кг (по триметоприму) перорально 3 раза в неделю, через день. С – 14 дня в течение всего периода поведения иммуносупрессивной терапии (перерыв с дня – 1 дня до + 22 дня) и +120,+180 дни (30 дней после отмены иммуносупрессии). Возможна отмена через 3 месяца после окончания иммуносупрессивной терапии.

Для пациентов, серопозитивных на токсоплазмоз - вместо триметоприм-сульфометоксазола применяют пираметамин+сульфадоксин 1 табл. (525 мг) на 20 кг веса 1 раз в неделю. Назначается пациентам с активным течением токсоплазменной инфекции или при трансплантации от IgM-позитивного донора. Длительность введения препарата аналогичен триметоприм/сульфаметоксазолу.

Пентамидин ингаляция старт день -8.

Рекомендации по профилактике инфекций после алло ТГСК

Профилактика	Показания	Рекомендации первой и второй линии	Начало	Завершение
Pneumocystis Jiroveci	Все пациенты	котримоксазол пентамидин	До дня –1, возобновить с момента приживления	До уровня CD4 $>300/\text{мкл}$ и отмены ИСТ
Инкапсулиров. Бактерии	Реципиенты алло ТГСК	пенициллин макролиды	С момента приживления	Пожизненно
Грибы	Реципиенты алло ТГСК	1) позаконазол(РТПХ 2-4 ст, высокий риск) 2) итраконазол (стандартный риск) 3) амфотерицин В при непереносимости азолов 4) двойная профилактика при высоком риске (предшествующий инвазивный микоз)	С момента кондиционирования	До достижения Нф >1 тыс/мкл и отмены ИСТ
CMV	Реципиенты алло ТГСК	1) без профилактики при стандартном риске 2) фоскарнет натрий в качестве вторичной профилактики	С момента кондиционирования	До уровня CD4 $>300/\text{мкл}$ и отмены ИСТ
HSV/HZV	Реципиенты алло ТГСК	Ацикловир	С момента кондиционирования	До уровня CD4 $>300/\text{мкл}$ и отмены ИСТ



Токсоплазма	Серопозитивные реципиенты алло ТГСК	Котримоксазол, клиндамицин или пираметамин + кальция фолинат	С момента кондиционирования	До отмены ИСТ
-------------	---	---	--------------------------------	---------------

Профилактика судорог:

Клонозепам начинают применять за сутки до назначения бусульфана в дозе 0,5-1,0 мг утром и вечером. При невозможности перорального приема медикаментов с целью профилактики судорог назначают клоназепам - 0,05 мг/кг/сут в/венно. (карбамазепин — 5 мг/кг в день со дня -14 до дня +3 (профилактика генерализованных судорог, которые может вызвать прием высоких доз бусульфана).

Диазepam 1 мг/кг за сутки до введения бусульфана, треосульфана. прием препарата прекращают к - 1 дню (обязательно продолжить минимум сутки, желательно 48 ч, после последнего приема бусульфана) и по показаниям.

Фенитоин начинают применять за двое суток до назначения бусульфана в дозе 14 мг/кг в течение первых 2-х дней, затем дозу редуцируют до 7 мг/кг , эта доза сохраняется 2 суток после отмены бусульфана. Отменяют фенитоин к -1 дню постепенно. При невозможности перорального приема медикаментов с целью профилактики судорог назначают клоназепам - 0,1 мг/кг/сут в/в или диазепам

Профилактика поражения почек:

Гиперинфузия 3 л/м² весь период кондиционирования без перерывов

Аллопуринол в дозе 10 мг/кг/сутки за 2-3 приема на весь период кондиционирования

Профилактика геморрагического цистита:

Гиперинфузия с защелачиванием 3-4 л/м² в сочетании с фуросемидом 4 раза в сутки при введении циклофосфана.

Месна - общая доза - 180%-200% от дозы циклофосфамида. Режим введения: непосредственно перед началом введения циклофосфамида 50-80% от дозы циклофосфамида быстрой инфузией, 100-150% от дозы циклофосфамида вводят постоянной 24-и часовой инфузией (или по 50% от дозы циклофосфана на 3, 6, 9 час) с момента начала инфузии циклофосфана. Разводить на 5% р-ре глюкозы. Режим принудительного мочеиспускания каждые 2 часа

Инфузионная терапия:

Начинается за 20 часов до первого введения циклофосфана, и заканчивается через 24 часа после последнего введения цитостатиков. 3-4 л/м²/сутки за счет назначения: 0,9% раствора NaCl и 5% раствора декстрозы. Она нужна для гипергидратации и защелачивания организма, в котором происходит массивный цитолиз, а также является составной частью профилактики геморрагического цистита - осложнения от введения циклофосфана. Под суточным объемом вводимой жидкости понимается весь объем жидкости, вводимый внутривенно, включая препараты крови, различные внутривенные инъекции и т.п. При необходимости в парентеральном питании суточный объем вводимой жидкости может частично покрываться концентрированными растворами глюкозы и аминокислот.

Контроль: баланс – каждые 3 часа, вес – через 12 часов.

фуросемид в/венно каждые 6 часов систематически, если имеется задержка, то доза адаптируется. Принудительные мочеиспускания каждые 3-4 часа, при невозможности (особенно у маленьких детей) - катетеризация мочевого пузыря, ирригация урологическим раствором с добавлением неомицина и полимиксина.

Парентеральное питание (пп):

В связи с тем что мелфалан конкурирует с фенилаланином, парентеральное питание, включая аминокислоты, не следует давать за один день до и по крайней мере до двух дней после мелфалана.

Назначается при невозможности проводить энтеральное (как самостоятельное, так и зондовое) питание вследствие анорексии и выраженного мукозита, которые практически неизбежно осложняют течение посттрансплантационного периода, начинаясь, как правило, через 2-3 дня после ТГСК. При этом необходимо обеспечивать возрастные потребности в калориях, белке, углеводах, электролитах, микроэлементах, витаминах. Жировые растворы следует назначать с осторожностью, так как они могут вызвать повышение температуры. Выход на режим полного ПП - постепенный: 1-й день - 1/4; 2-й день - 1/2; 3-й день – полная доза.

ПП назначается со дня +1.

Определение объема парентерального питания = Суточный объем - другие введения. После ТГСК общий объем инфузционной терапии составляет 1,8 л/м²/сут.

Определение минимальной калорийности..

Определение потребности в азоте..

Определение состава энергетических субстратов. Максимальная скорость поступления глюкозы в организм составляет 0,5 г/кг/час

Электролиты. Доза электролитов зависит от суточной потребности и патологических. Одним из самых частых осложнений полного парентерального питания является гипофосфатемия. Снижение фосфора ниже 0,6-0,7 мэкв/л требует парентерального замещения. Для коррекции используется 10% глюкозо-1-фосфат добавлением в основную инфузию.

Витамины: Фолиевая кислота – 15-30 мг/м² - через 36 ч. после введения метотрексата, 2-5 введений, далее внутрь- в течение 1 года, при РТПХ - дольше. Больные, находящиеся на полном парентеральном питании должны получать дополнительно водорастворимые витамины. Витамины В₁, В₆, фолиевая кислота. Из жирорастворимых витаминов при недлительном парентеральном питании необходимо вводить только витамин К - 1-2 раза в неделю. в/венно капельно до выхода из аплазии, а затем по показаниям.

Мониторинг во время проведения парентерального питания. Глюкоза сыворотки мониторируется ежедневно, а при сочетании парентерального питания с глюкокортикоидной терапией или выявленном нарушении толерантности к глюкозе - 2-6 раз в сутки. Электролиты мониторируются ежедневно. Альбумин, триглицериды и кислотно-щелочное состояние - 2 раза в неделю. Контроль веса - для оценки эффекта парентерального питания критерий прекращение падения веса и прибавка в весе.

Энтеральное питание:

Низкомикробная диета для пациентов после ТГСК. Пациентам после ТГСК, начиная с начала деконтаминации и до 100 дня после трансплантации (после 100 дня - по индивидуальным показаниям) и пациентам, получающим иммуносупрессивную терапию.

Диета пациентов после ТГСК должна заключаться в уменьшении риска заражения инфекциями, вызываемыми дрожжевыми и плесневыми грибами, бактериями, вирусами и паразитами. Аллогенные реципиенты должны соблюдать эту диету до полной отмены иммуносупрессивных препаратов (стериоидов, циклоспорина, тачролимуса, др). (таблица, см. приложение № 5, Список разрешенных и запрещенных продуктов)

Стерильная пища - с начала проведения деконтаминации, без молока, без глютена. Реконтаминацию начинают, когда у пациента в анализах периферической крови в течение трех суток отмечается количество гранулоцитов > 500, или > 1000 при отсутствии симптомов острой РТПХ. Введение лактозы на день +45, глютена - на 10 - 15 дней позже, при отсутствии острой РТПХ и проблем со стороны ЖКТ. При РТПХ возможны длительные сроки оральной деконтаминации и стерильная пища. Только при нормализации стула – свежие фрукты и соки

Гемотрансфузионная терапия:



Трансфузиологическая тактика:

- Гемотрансфузионная терапия

а) 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.

б) Препараты гранулоцитов подвергаются только облучению.

в) Трансплантат ТГСК не фильтруется и не облучается.

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

д) В случае несовпадения группы крови донора и реципиента по АBO-системе и Rh-фактору в период от проведения ТГСК до зафиксированного приживления и смены группы крови пациент получает трансфузионную терапию согласно схеме, приведенной ниже.

Групповая совместимость поддержка пациентов после ТГСК

	Группа крови Реципиента	Группа крови Донора	Трансфузии Эритроциты гранулоциты	Трансфузии и Тромбоциты и плазма
Большая АBO- несовместимость (ABO-major) у реципиента имеются AT против АГ донора	0 0 0 A B	A B AB AB AB	0 0 0 A, 0 B, 0	A, AB B, AB AB AB AB
Малая АBO- несовместимость (ABO-minor) у донора имеются антитела против АГ реципиента	A B AB AB	0 0 0 A	0 0 0 A, 0	A, AB B, AB AB AB
Большая и малая ABO- несовместимость (ABO-major и minor)	A B	B A	0 0	AB AB

1) Трансфузионная тактика для пациентов, различных с донорами костного мозга по системам АBO и Rh.

Трансфузионная тактика для пациентов, различных с донорами костного мозга по системам АBO и Rh:

Если донор D позитивен, а реципиент D негативен,

В дни с +1 по +28 дни следует использовать D-Neg-эритропонцентрат,

Со дня +29 — D-Pos-положительный эритропонцентрат.

Если донор D негативен, используется D-Neg-негативный эритропонцентрат.

При AB0-несовместимости донора и реципиента перед миелоинфузией должна производиться очистка от донорских эритроцитов >98%.

Перед миелоинфузией следует использовать группу крови реципиента.

После миелоинфузии — продукты группы 0 (I) до тех пор, пока AB0-антитела к донорскому AB0-типу не перестанут выявляться и антиглобулиновый тест будет негативным.

Целью терапии должна быть гарантия достаточного локального и системного контроля.

Начиная со дня +60 проводится определение группы крови и Rh-фактора.

В случае обнаружения химеры трансфузационная тактика остается согласно приведенной выше таблице.

В ситуации смены группы крови на донорскую далее используются препараты крови донорской группы.

2). Показаниями к трансфузии эритроцитарной массы являются:

В качестве трансфузционной среды используются преимущественно отмытые эритроциты.

- снижение уровня гемоглобина < 80 г/л или число эритроцитов менее $2,0 \times 10^{12}/\text{л}$.
 - 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 единовременно не рекомендована.

3). Показаниями к трансфузии тромбоцитарной массы являются:

Используются тромбоциты, полученные от одного донора методом тромбоцитофереза

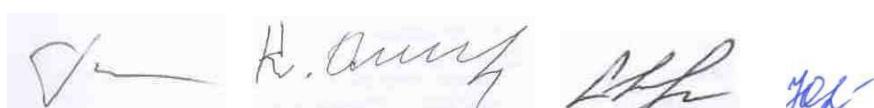
- снижение уровня тромбоцитов < 20 000/мкл в отсутствие активного кровотечения у клинически стабильного пациента
- уровень тромбоцитов < 50 000/мкл у пациента с признаками кровотечения, в условиях ДВС синдрома, при быстром падении уровня тромбоцитов в ОАК
- уровень тромбоцитов < 80 000/мкл при подготовке 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 10 мл/кг/час Минимальное время введения – 30 мин. При наличии трансфузионных реакций в прошлом продолжительность трансфузии может быть медленной (вплоть до 4 часов).

4). 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.

Антиэметическая терапия:

Начинается за 30 минут до первого введения химиопрепарата. При необходимости продолжается 24-48 часов после последнего введения химипрепаратов. Антиэметическую терапию предпочтительно проводить препаратами блокаторами 5HT₃ рецепторов серотонина (Одансетрон), грависетрон, трописетрон в рекомендованных дозировках. Их можно сочетать с глюкокортикоидами (дексаметазон).

Ондантсетрон при площади тела < 0,6 м² назначают по 2 мг 3 раза в сутки, от 0,6 м², до 1,2 м²- по 4 мг, более 1,2 м² - по 8 мг 3 раза в сутки. Можно использовать другие антимиметики- грависетрон 1-3 мг/сут, навобан 1-5 мг\сут

Дексаметазон – 0,2 мг/кг – медленно струйно перед введением циклофосфана + НЗ-блокатор., или метилпреднизолон) для усиления противорвотного эффекта. Апрепитант или фосфапрепитант в возрастных дозировках.

При отсутствии блокаторов серотониновых рецепторов можно назначать нейролептики (хлорпромазин, галоперидол) в сочетании с глюкокортикоидами.

Профилактика веноокклюзионной болезни:

Гепарин из расчета 50-75-100-150 ед/кг/сутки (кроме апластической анемии и б-ни Фанкони) - постоянной суточной инфузией за 12 часов до начала кондиционирования постоянной 24 часовой в/в инфузией (или на 4 приема через 6 часов) с первого дня начала режима кондиционирования до дня +21 (+30) (в зависимости от клинической картины гепарин может быть отменен раньше или продолжен) или др.препараты для профилактики и лечения этих осложнений. В день проведения миелоинфузии инфузию гепарина останавливают с -3 до + 3 часа. Гепарин под контролем АПТВ 2 раза в неделю.

Проциклид 10-15 мг/кг/сут у пациентов из группы высокого риска развития ВОБ с момента начала кондиционирования до + 21 дня.

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

Профилактика язвенных поражений желудка и пищевода:

Блокаторы протонной помпы Омепразол, антациды алгелдрат+магния гидроксид. При отсутствии мукозита антациды отменяются. Не назначать совместно с итраконазолом в 1 прием.

Поддержание уровня пассивного иммунитета:

Иммуноглобулины в/венно: 100 мг/кг (500 мг/кг) со дня -10 каждую неделю до дня 100, при снижении уровня IgG ниже 5,0 г/л. Далее 1 раз в месяц в течении 3-6 месяцев после трансплантации

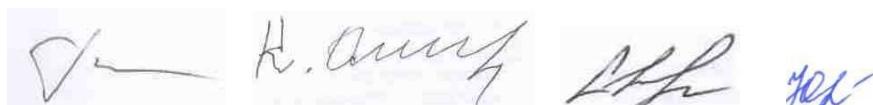
Профилактика болевого синдрома:

Морфин – 1.5 мг/кг в виде суточной инфузии.

Трамадол, парацетамол и др

Профилактика остеопороза:

Препараты кальция. Ибадроновая кислота 1-4 мг/мес при приеме CsA и/или стероидов.



Профилактика цитолитической гиперурикемии:

Аллопуринол - 10 мг/кг/сут в 2-3 приема в таблетках с первого дня кондиционирования до дня - 2 включительно 1 амп/10 кг (кроме апластической анемии и б-ни Фанкони).

Профилактика реакции «трансплантат против хозяина»:

1. Циклоспорин А - со дня -1 по 1-3 мг/кг/сут постоянной суточной инфузией. После приживления трансплантата, при отсутствии симптомов острой РТПХ, а также проявлений мукозита, осуществляется переход на пероральный прием ЦсА в суточной дозе в 2 раза больше последней внутривенной. Отмена ЦсА у больных, трансплантированных по поводу приобретенной апластической анемии при отсутствии симптомов хронической РТПХ рекомендуется через 12 месяцев после ТГСК. У больных с гемобластозами отмена ЦсА осуществляется при отсутствии хронической РТПХ и полном химеризме в костном мозге.

Дозирование Циклоспорина А:

Требуемая концентрация в крови:

при в/венном введении - 120-200 нг/мл, 300-500 нг/мл /с метабол./;

при приёме внутрь – на T0 - 100-200 нг/мл, T2 – 300-500 нг/мл;

при концентрации менее 100 нг/мл - осторожное повышение дозы при отсутствии токсичности;

при - 450-700 нг/мл - отмена вечернего приема, продолжить 70 % от дозы;

при - 700-1000 нг/мл - отмена вечерней дозы, продолжить 40 % от дозы;

более 1000 нг/мл - сутки пауза, начинать 40 % от дозы.

Токсичность:

- при повышении креатинина более 50% - редукция дозы на 25%

(если креатинин не снизится - снизить еще на 25%);

- при повышении более 100% - 50% редукция дозы

(более 200% - пауза 1-2 дня, далее 25-50% от дозы);

- при повышении билирубина

более 34 ммоль/л - 30% редукция

более 85 ммоль/л - пауза 1-2 дня, затем 25-50% от дозы;

при появлении судорог - пауза в терапии.

2. Метотрексат в дозе 10 мг/м² применяют в виде короткой в/в инфузии на дни +1,+3,+6, (+11 возможно отменить при токсических проявлениях).

При невозможности возобновления ЦсА после приживления трансплантата (главным образом, при нефротоксичности) профилактика проводится РТПХ метотрексатом в дозе 10 мг/м² раз в неделю.

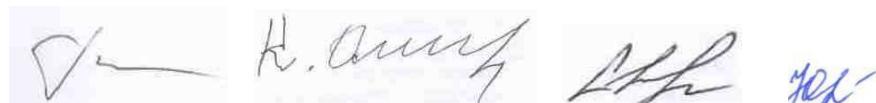
Кальция (натрия) фолинат (Кальция фолинат) №3, через 24 часа после метотрексата 30 мг/м², (15мг/м²) в/в каждые 6 часов.

3. Метилпреднизолон внутривенно струйно в суточной дозе 0,5 мг/кг в течение 30 дней, начиная со дня +1.

4. Микофероловая кислота (активный метаболит микоферона мофетила)10 -30мг/кг/д
(возможна модификация схем)

5. Такролимус 0,02- 0,03 мг/кг/день (не более 2 мг/сутки)

Дозирование такролимуса в зависимости от степени печеночной и почечной недостаточности				
Лабораторные показатели	Степени			
	Незначительная	Средняя	Тяжелая	Жизнеугрожающая
Креатинин плазмы	1.25-2.0 исходный показатель	>2.0-2.5 исходный показатель	>2.5-3.0 исходный показатель	>3.0 исходный показатель или гемодиализ
Общий	34-51 ммоль/л	52-102 ммоль/л	103-255	> 255 ммоль/л



билирубин			ммоль/л	
АЛТ и АСТ	>200-399 Е/л	>400Е/л	>700Е/л	>
% редукции дозы Такролимуса	0-25 %	25-75 %	25-75 %	50-100%

Коррекция дозы такролимуса в зависимости от концентрации в плазме						
Концентрация такролимуса (ng/ml)	2-5	5-10	10-15	15-20	20-25	>25
% Изменение дозы	Увеличение на 50-100%	Увеличение на 25-50%	Не менять	Уменьшить на 25-50%	Уменьшить на 50%	Остановить на 12 часов, затем уменьшить на 50%

Схема снижения и отмены метилпреднизолона

Дни	Доза метилпреднизолона	Ответ
0-7	2 мг/кг/день	Если получен ответ, то
8-14	1 мг/кг/день	Если получен ответ, то
15-28	0.5 мг/кг/день	Если получен ответ, то
29-42	0.25 мг/кг/день	Если получен ответ, то
43-56	0.25 мг/кг через день	Если получен ответ, то
57-70	0.125 мг/кг через день	Если получен ответ, то
71-84	0.067 мг/кг через день	Если получен ответ, то
85	Отмена метилпреднизолона при отсутствии признаков РТПХ. Не начинать снижение дозы такролимуса в течение 4 недель после отмены ГК. Постепенное снижение такролимуса по 25% дозы в месяц.	

Осложнения, связанные с трансплантиацией гемопоэтических стволовых клеток:

Осложнения раннего посттрансплантиционного периода возникают в течение 100 дней после трансплантиации: Токсические, иммунологические, инфекционные

1. Токсические осложнения ТГСК

А) Гематологическая токсичность

панцитопения (количество гранулоцитов в крови менее 0,5–10у/л, тромбоцитопения, анемия);

Б) Поражение ЖКТ:

тошнота и рвота (химиорадиотерапия, амфо В, циклоспорин, мукозит, интерстициальная GVHD, гепатит, панкреатит, кишечные инфекции)

дисфагия (мукозит пищевода, кандида, рефлюкс, РТПХ, доксициклин)

болевой синдром (РТПХ, кишечные инфекции, ВОД, панкреатит, язва, геморрагический цистит, герпес зостер, псевдомембранный колит)

диарея (химиорадиотерапия, РТПХ, кишечные инфекции, псевдомембранный колит)

илеус (опиаты, сепсис, гипокалиемия, кишечные инфекции, панкреатит, пневмония, РТПХ)

кровотечение (эрозивный гастрит, язва желудочно-кишечного тракта, реакция транспланта против хозяина/РТПХ, мукозит)

В) Геморрагический уретрит, цистит, пиелит, обтурация сгустками, обструктивная уропатия

Г) Почечная недостаточность (бусульфан, циклофосфид, суммарная токсичность)

Д) Печеночная токсичность (бусульфан, мелфалан)

Е) Нейротоксичность (бусульфан цитарabin)

Ж) Кардиотоксичность (цитарабин, митоксанtron)

3) Поражение кожи и алопеция (бусульфан, циклофосфид)

И) Метаболические нарушения

К) Эндотелиальное поражение (бусульфан, мелфалан):

- Синдром Мошковиц
- Веноокклюзионная болезнь
- Диффузные альвеолярные геморрагии
- Синдром идиопатической пневмонии
- Синдром повышенной капиллярной проницаемости

Синдромы эндотелиального повреждения:

вено-окклюзивная болезнь печени, синдром повышенной капиллярной проницаемости, синдром приживления, диффузные альвеолярные кровоизлияния, тромботическая микроангиопатия, идиопатическая пневмония и синдром полиорганной недостаточности.

1. Вено-окклюзивная болезнь печени (ВОБП)

Синдром обусловлен повреждением эндотелиальных клеток печени, синусоидов и гепатоцитов высокими дозами цитостатических препаратов.

Классическими признаками ВОБП являются гипербилирубинемия, болезненная гепатомегалия, асцитом, болями в эпигастральной области и правой половине живота и прибавка в весе, вызванная задержкой жидкости. При тяжелом течении болезни развиваются печеночная недостаточность (гепаторенальный синдром), тромбоцитопения, резистентная к переливанию тромбоцитной массы, печеночная энцефалопатия.

Возникает ВОБП чаще в первые 35-40 дней после ТГСК. Первые признаки веноокклюзионной болезни печени могут появиться на 10–14-й день после ТГСК. Различают классическую ВОБП, возникающую в первые 14 дней после ТГСК, позднюю ВОБП и ВОБП с полиорганной недостаточностью.

Согласно диагностическим критериям Центра Фреда Хатчинсона ВОБП диагностируется при наличии 2 и более из следующих признаков (в первые 20 дней после ТГСК): билирубин >20 мкмоль/л, гепатомегалия и/или боль в правом подреберье, прибавка в весе (>2-5% от базального уровня), асцит.

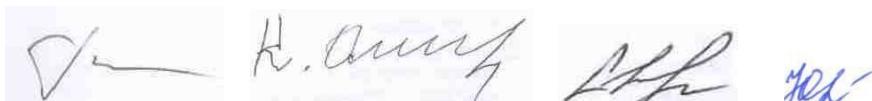
Лечение ВОБП главным образом симптоматическое и направлено на ограничение введения хлорида натрия, рестрикция жидкости, стимуляция диуреза, поддержание внутрисосудистого объема и почечной перфузии за счет альбумина, плазмаэкспандеров и трансфузий компонентов крови. Надежной специфической терапии ВОБП не существует, наиболее обнадеживающие результаты достигаются при применении дефибротида (20-40 мг/кг/сутки) и, в меньшей степени, рекомбинантного активатора тканевого плазминогена. При развитии выраженной портальной гипертензии может применяться трансвенозное внутрипеченочное портосистемное шунтирование.

2. Синдром повышенной капиллярной проницаемости (capillary leak syndrome)

При данном осложнении эндотелиальное повреждение проявляется главным образом выходом интраваскулярной жидкости в интерстициальное пространство с развитием гиповолемии, тканевых отеков и органных повреждений. Проявляется в первые 15 дней после ТГСК и характеризуется тахикардией, артериальной гипотензией, почечной недостаточностью, гипоальбуминемией, прибавкой в весе, генерализованными отеками и выпотами в полости (асцит, плеврит, перикардит). Характерен плохой ответ на стимуляцию петлевыми диуретиками и непредсказуемая, чаще неудовлетворительная эффективность глюкокортикоидов. Имеет очень высокую летальность при прогрессировании.

К факторам риска относят использование гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), богатый химиотерапевтический анамнез перед ТГСК, неродственную ТГСК, наличие HLA-несовместимости. В терапии – ГКС, введение допамина в почечной дозе, рестрикция жидкости.

3. Синдром приживления (сверхострая РТПХ?)



В патогенезе доминирует массивное высвобождение провоспалительных цитокинов тканями, поврежденными интенсивным кондиционированием и восстановлением нейтрофилов и лимфоцитов. Развивается в течение 72 часов от момента начала роста нейтрофилов, главными клиническими критериями являются высокая лихорадка неясной этиологии, резистентная к антибактериальной терапии, кожная сыпь, инфильтраты в легких или гипоксемия. Могут также отмечаться диарея, увеличение веса тела, нарушение функции печени, почек, центральной нервной системы. Характерно полное разрешение за 1-5 дней в более чем 80% случаев при раннем применении глюкокортикоидов. Очевидно, что отличить этот синдром от острой РТПХ можно только ретроспективно.

4. Диффузные альвеолярные кровоизлияния (ДАК)

ДАК обычно развиваются в первые 30 дней после ТГСК и часто совпадают с восстановлением гемопоэза. Клиническая картина ДАК характеризуется быстрым развитием диспноэ, тахипноэ, непродуктивным кашлем, гипоксемией. На рентгенограмме выявляются очаговые или диффузные интерстициальные или альвеолярные инфильтраты в средних и нижних отделах легких. Типичным является падение гемоглобина, иногда с небольшим повышением уровня непрямого билирубина. Иногда наблюдается кровохаркание, а при выполнении бронхоскопии и бронхо-альвеолярного лаважа определяется геморрагическое отделяемое из дистальных отделов бронхиального дерева. В лечении применяют высокие дозы кортикоидов (до 30-50 мг/кг/сутки), рекомбинантный VIIa фактор, антагонисты TNF, однако прямая и атрибутивная летальность остаются высокими – 75% к 60-му дню.

5. Тромботическая микроангиопатия

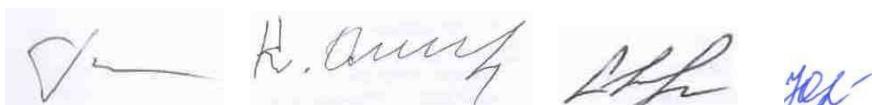
Тромботическая микроангиопатия включает в себя гемолитико-уремический синдром (ГУС) и тромботическую тромбоцитопеническую пурпур (ТТП). В патогенезе преобладают генерализованная эндотелиальная дисфункция, внутрисосудистая активация тромбоцитов и формирование тромбоцитарных тромбов в микроциркуляции. Хотя частота развития синдрома после аллогенной ТГСК может достигать 7-15%, большинство случаев проявляется только лабораторными феноменами. Истинные, клинически распознаваемые ГУС и ТТП, встречаются существенно реже. Характерные клинические проявления: гемолитическая анемия микроангиопатического характера, тромбоцитопения, повышение потребности в трансfusionях, лихорадка неинфекционного генеза, почечная дисфункция, неврологические симптомы (кортикальная слепота, судороги).

Факторами риска развития тромботической микроангиопатии являются тотальное облучение тела, применение ингибиторов кальциневрина, аллогенная неродственная ТГСК, антигенные расхождения HLA донора и реципиента, РТПХ, ЦМВ/грибковая инфекция.

В лечении принципиально важно прекратить прием ингибиторов кальциневрина (циклоспорин, тациримус) как провоцирующих данное осложнение факторов. Прогноз тромботической микроангиопатии хороший, только если она индуцирована ингибиторами кальциневрина. Во всех остальных ситуациях – прогноз плохой, несмотря на любую терапию, в том числе с применением плазмообмена, столь эффективного в лечении ТТП, вызванной антителами к ADAMTS 13.

6. Синдром идиопатической пневмонии

Идиопатическая пневмония (ИП) определяется как интерстициальная пневмония без обнаружения патогена. Обсуждается роль токсического поражения легочного эпителия и эндотелия ионизирующими облучением и высокими дозами алкилирующих агентов и иммунного повреждения, опосредованного воспалительными цитокинами. Встречается в 10-20% случаев после аллогенной ТГСК. Типичен дебют ИП около +21 дня в виде лихорадки, непродуктивного кашля, тахипноэ, гипоксемии; при рентгенологическом исследовании обнаруживаются диффузные альвеолярные или интерстициальные инфильтраты в легких. Специфического лечения не

A row of handwritten signatures and initials in blue ink. From left to right, there are several stylized signatures, followed by the initials 'Н. Ани' and 'Л. Л.'.

существует, обсуждается эффективность кортикоидов и антител к TNF- α . Летальность достигает 50-70%.

7. Полиорганская недостаточность

Является финальной стадией прогрессирования всех вышеописанных синдромов. Характеризуется двумя и более критериями из нижеследующих: нарушение функции центральной нервной системы, дыхательная недостаточность, почечная недостаточность, печеночная недостаточность. Данный синдром нередко является необратимым.

есмотря на многообразие клинических проявлений синдромов эндотелиального повреждения, патогенетические основы их развития являются едиными. Более того, зачастую в реальной практике клинические черты вышеописанных синдромов развиваются либо одновременно, либо с «перекрестом» без возможности их четкого разграничения.

Геморрагический цистит:

Частое осложнение ТГСК. Может существенно удлинить госпитализацию и в ряде случаев привести к летальному исходу.

Имеет спектр проявлений от микроскопической гематурии до выраженного кровотечения из мочевыводящих путей с формированием обструктивной почечной недостаточности.

Встречаемость выраженного геморрагического цистита (ГЦ) составляет около 3-4%.

Ранее ГЦ всегда ассоциировали с применением циклофосфамида в кондиционировании. Акролеин, метаболит циклофосфамида, токсичен для уретерия моче-выводящих путей, особенно для слизистой мочевого пузыря. Лучевая терапия также влияет на развитие данного осложнения. Позднее развитие ГЦ обычно ассоциировано с вирусными инфекциями, поражающими мочевыделительный тракт, наиболее частые из которых полиомавирусы – ВК или JC, реже аденоовирус и очень редко цитомегаловирус.

Клинические проявления:

Боль в нижней трети живота или над лоном, дизурия, гематурия, учащение мочеиспусканий, редко – обструкция моче-выводящих путей, гидронефроз и острые почечные недостаточности.

Стадирование ГЦ:

1 Микроскопическая гематурия;

2 Макроскопическая гематурия;

3 Гематурия со сгустками;

4 Гематурия со сгустками и нарушением функции почек вторично к обструкции уринарного тракта.

Диагностика:

ГЦ должен быть заподозрен у любого реципиента ТГСК при развитии гематурии. Дифференциальная диагностика проводится с инфекцией моче-выводящих путей, тромбоцитопенией, коагулопатией и менструацией.

Образцы мочи должны быть направлены на микроскопию, посев и вирусологическое исследование (включающее ПЦР-диагностику ВК, JC, аденоовириуса и цитомегаловируса). УЗИ мочевого пузыря может показать утолщение его стенок, присутствие сгустков в просвете и снижение его накопительной способности.

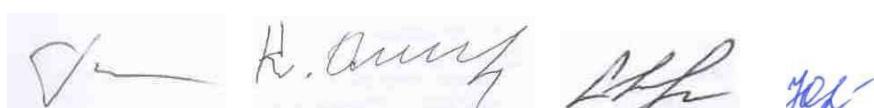
Лечение:

Основная задача – осуществить активное промывание слизистой мочевого пузыря за счет гипергидратации и форсированного диуреза.

- Гипергидратация;

Инфузия в/в объемом не менее 3л/м2/сутки

- Форсированный диурез



Фуросемид в дозе 0.5-1.0 мг/кг в/в под контролем отрицательного водного баланса и мониторинга веса.

- Консультация уролога для пациентов, которые не отвечают на вышеперечисленные мероприятия.
- Возможно использование эстрогенов.
- Катетеризация мочевого пузыря для осуществления постоянной ирригации и/или для эвакуации сгустков.
- Трансфузии эритромассы для поддержания уровня гемоглобина >80 г/л.
- Трансфузии тромбоконцентратса для поддержания уровня тромбоцитов >50 x 10⁹/L
- Обезболивание с целью облегчить боли в области мочевого пузыря (спазмолитики, промедол, при наличии мочевого катетера – морфин)
- Редукция ИСТ при выраженнном или повторном ГЦ, особенно позднем, вызванном вирусной инфекцией
- В тяжелых случаях – цистоскопия с эвакуацией сгустков, редко - цистостомия.
- Необходимо избегать использования препаратов транексамовой кислоты, так как они могут привести к фиксации сгустков и обструкции мочеточников.

Некоторую эффективность могут продемонстрировать гипербарическая оксигенация, простагландин Е2, интравезикулярное введение простагландина, формалина.

Геморагический цистит, вызванный циклофосфамидом

Профилактика - введение циклофосфамида обязательно сопровождается месной и гипергидратацией.

Лечение:

Чаще возникает во время или вскоре после инфузии циклофосфамида. Необходима гидратация 3 л/м²/сутки.

Если гематурия развивается на фоне введения месны, возможно дополнительное введение месны из рассчета 25% от суточной дозы, далее ежедневно доза месны повышается на 25%.

Вирус-ассоциированный ГЦ

Обычно возникает через 1-3 мес после ТГСК.

В лечении используются общие принципы.

Для ГЦ 3-4 ст и документированном наличии ВК или аденоизуза, или при общем нарушенном соматическом состоянии, потребности в трансфузиях, возможно использование низких доз цидофовира дополнительно к другим мероприятиям.

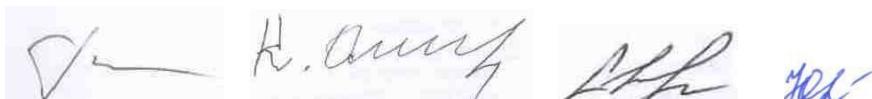
3. Фебрильная нейтропения:

Пациенты с нейтропенией (количество нейтрофилов менее 1000/мкл) могут развить бактериальные инфекции, иногда стремительно прогрессирующие за часы и приводящие к развитию септического шока, полиорганной недостаточности и смерти, особенно если они вызваны Грам-отрицательными бактериями. Поэтому чрезвычайно важно как можно более раннее назначение высоких доз антибиотиков широкого спектра действия (ШСД) при малейшем подозрении на инфекцию.

Фебрильная нейтропения – подъем температуры более 38 гр С 2 р с интервалом в 2 часа или 38,5 гр С и выше однократно у пациента с нейтропенией. Если у пациента с нейтропенией температура менее 38 гр С, следует все равно заподозрить сепсис, если больной иммунокомпромитированный, температура более 37 гр С, повышен СРБ, пациент получает кортикостероиды или НПВС, имеет гипотензию, тахикардию или респираторный дистресс.

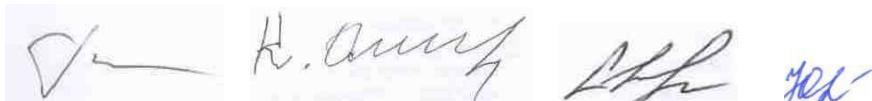
Всем пациентам в нейтропении, имеющим лихорадку, необходимо выполнить следующее:
собрать подробный анамнез

выполнить тщательное физикальное исследование, обращая особенное внимание на кожу в области выхода ЦВК, складки кожи, полость рта, ротоглотку, область промежности и легкие



ежедневно осуществлять гемокультуры из ЦВК и желательно из периферической вены
полный общий анализ крови с формулой и расширенную биохимию с СРБ
исследование мочи
рентген грудной клетки при респираторных симптомах
анализ PCR на вирусы крови (ЦМВ, ЭБВ, АДВ)
аспирац или мазок из носоглотки при респираторных симптомах
КТ легких (если лихорадка продолжается более 4-5 дней, перед модификацией противогрибковой терапии)
УЗИ брюшной полости (при лихорадке более 4-5 дней)
другие исследования в зависимости от клинической ситуации

При назначении инициального антибиотика необходимо учитывать следующее:
предыдущие результаты гемокультур, посева мочи, стула и пр.
предыдущие использованные у пациента в/в или пероральные антибиотики
аллергию на лекарственные препараты
состояние функции почек и печени
желательно - результаты скрининга на мутацию A1555G (непереносимость аминогликозидов)
Эмпирическая терапия антибиотиками:
Препараты первой линии зависят от центра и эпидемиологической ситуации:
Пиперациллин/тазобактам
Амикацин
Ванкомицин или тейкопланин – можно добавить при подозрении на катетерную инфекцию.
При аллергии на пеницилловый ряд – фторхинолоны. При мутации в гене A1555G амикацин можно заменить на в/в ципрофлоксацин.
Для пациентов в септическом шоке, с позитивными гемокультурами, необходимо рассмотреть вопрос об удалении ЦВК.
Если не происходит улучшения состояния через 48 часов от начала а/б терапии препаратами первой линии, пациент продолжает лихорадить выше 38 гр С, к тазоцину и амикацину добавляют ванкомицин.
Если лихорадка сохраняется 4 дня и более, надо выполнить КТ грудной клетки, УЗИ брюшной полости и малого таза и сразу начать противогрибковую терапию (например, каспофунгин 70 мг/м² первая доза, далее 30 мг/м², или амфотерицином В в дозе 3 мг/кг/сутки), продолжая пероральную профилактику. При радиологических признаках грибковой инфекции проводится комбинированная противогрибковая терапия амфотерицином В и эхинокандинами (каспофунгином или микафунгином) в/в. Если признаков грибковой инфекции не обнаружено, введение амфотерицина В останавливают.
Дополнительно к этому, при сохранении лихорадки 4 дня и более тазоцин эмпирически меняют на меронем.
Кроме того учитывают все позитивные гемокультуры и соответственно модифицируют а/б согласно спектру чувствительности микроорганизмов.
При всех бактериемиях длительность а/б терапии должна составлять не менее 10 дней (для Staph. aureus минимум 14 дней). Всем больным с доказанной бактериемией необходимо выполнять посевы крови 2 р в неделю. Если гемокультура остается позитивной, при соответствующей чувствительности ЦВК закрывают «замком» с ванкомицином либо ЦВК удаляют.
Если гемокультуры негативны, а/б терапию рекомендуется продолжить минимум 5 дней и не менее 48 часов от момента, когда пациент станет афебрильным.
Пациентам с грибковыми инфекциями в нейтропении также рекомендуется применять трансфузии донорских гранулоцитов.
Поддерживающая терапия включает в себя ежедневный мониторинг функции почек, электролитов, инфузционную терапию для поддержания должного объема циркулирующей крови. При персистенции лихорадки необходимо увеличивать объем инфузии с учетом потерь жидкости



путем перспирации. Нарушение функции почек требует пересмотра доз или отмены всех потенциально нефротоксичных препаратов.

Пациенты с фебрильной нейтропенией всегда должны получать а/б широкого спектра действия в дополнение к специальному антибиотику, подобранному по чувствительности микроорганизмов.

При инфекциях полости рта, зубов, промежности обязательно назначение метронидазола в/в. При подозрении на клостидиальный колит метронидазол желателен в пероральной форме.

Для пациентов после алло ТГСК обсуждается:

Через 48 час лихорадки даже в отсутствии доказательств катетерной и/или стафилококковой инфекции – добавить к терапии ванкомицин.

При позитивных гемокультурах длительность в/в терапии антибиотиками – минимум 10 дней.

Иммунологические осложнения ТГСК.

Наиболее тяжелым осложнением и одной из основных причин смерти больных после аллогенной трансплантации является острая РТПХ, частота возникновения которой достигает 30% при родственных ТГСК и 80% при использовании неродственного совместимого донора. В основе патогенеза этого осложнения лежит отсутствие полной совместимости клеток донора и реципиента по HLA-системе и реакция зрелых донорских Т-лимфоцитов на клетки реципиента. В зависимости от интенсивности клинических проявлений различают I, II, III и IV степени острой РТПХ. Клинические стадии и степени острой РТПХ представлены в таблицах.

Острая и хроническая РТПХ:

Одним из важнейших осложнений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) - следствие иммунологического конфликта между зрелыми донорскими Т лимфоцитами и антиген-презентирующими клетками (АПК) реципиента.

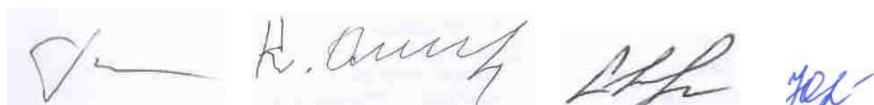
Несмотря на профилактику, распространенность легкой РТПХ составляет около 30-40%, а среднетяжелой - 10-20%. В настоящее время различают 4 категории РТПХ (таблица 1): классическую, персистирующую, хроническую, синдром перекреста острой и хронической (Apperley J., Carreras E., Gluckman E., Masszi T. Haematopoietic stem cell transplantation. //The EBMT Handbook 2012, P683).

1) классическая острая РТПХ (пятнисто-папулезная сыпь, тошнота, рвота, анорексия, профузная диарея, илеус, холестатический гепатит), возникающая в течение 100 дней после трансплантации или инфузии донорских лимфоцитов; 2) персистирующая, возобновляющаяся или поздняя острая РТПХ – признаки классической острой РТПХ без отличительных симптомов хронической в течение 100 дней после трансплантации или инфузии донорских лимфоцитов (часто наблюдается при отмене иммуносупрессивной терапии); 3) синдром перекреста острой и хронической РТПХ (манифестация и той, и другой); 4) хроническая РТПХ.

Таблица 1.

Классификация острой и хронической РТПХ

Категории РТПХ	Манифестация симптомов – срок после ТГСК либо DLI	Наличие признаков острой РТПХ	Наличие признаков хронической РТПХ
Классическая острая РТПХ	≤100 дней или менее	Да	Нет



Персистирующая, возобновляющаяся либо поздняя острая РТПХ	> 100 дней	Да	Нет
Хроническая РТПХ	Нет временных ограничений	Нет	Да
Синдром перекреста острой и хронической РТПХ	Нет временных ограничений	Да	Да

В течение 100 дней после трансплантации или инфузии донорских лимфоцитов у реципиента может развиться острая РТПХ, которая может проявляться в виде поражения кожи, желудочно-кишечного тракта и печени. Выделяют 4 степени острой РТПХ.

Острая реакция «трансплантат против хозяина» acute GVHD

оРТПХ развивается, как правило, в период, начинающийся за 1-2 дня до начала подъема лейкоцитов и заканчивающийся днем +100.

Классификация и критерии стадирования острой РТПХ представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Клиническое определение степени острой РТПХ.

Степень	Кожа	Печень	Кишечник
+ (1)	Макуло-папулезная сыпь <25% поверхности тела	Билирубин, 2-3 мг/дл (34-50 мкмоль/л)	Диарея, > 500 мл/сутки (300-580 мл/м ² в сутки). *Диарея > 10-15 мл/кг/24 ч либо постоянная тошнота и «+» биопсия
++ (2)	Макуло-папулезная сыпь 25-50% поверхности тела	Билирубин, 3-6 мг/дл (51-102 мкмоль/л)	Диарея, >1000 мл/сутки (580-880 мл/м ² в сутки). *Диарея > 16-20 мл/кг/24 ч
+++ (3)	Генерализованная эритродерма	Билирубин, 6-15 мг/дл (103-255 мкмоль/л)	Диарея, >1500 мл/сутки (>880 мл/м ² в сутки)/ *Диарея > 21-25 мл/кг/24 ч
++++ (4)	Генерализованная эритродерма с десквамацией и образование булл	Билирубин, >15 мг/дл (>255 мкмоль/л)	Сильная абдоминальная боль с или без илеуса *Диарея > 26 мл/кг/24 ч

Таблица 3. Клиническое стадирование острой РТПХ*.

Стадия	Степень			Нарушение функции
	Кожа	Печень	Кишечник	
0 (отсутствует)	0	0	0	0
I (легкая)	+ до ++ (степень 1-2)	0	0	0
II (умеренная)	+ до ++ (степень 3 или)	+ (степень 1 или)	+ (степень 1)	+
III (выраженная)	++ до +++ (-)	++ до +++ (степень 2-3 или)	++ до +++ (степень 2-4)	++
IV	++ до	++ до	++ до	+++

Д. Аниш *Л. Г. Григорьев*

(жизни угрожающая)	+++ (степень 4 или)	+++ (степень 4)	+++	
--------------------	---------------------------	--------------------	-----	--

(*См. таблицу 2)

Таблица 4 . Клиническое стадирование острой РТПХ

Стадия	Степень		
	кожа	печень	ЖКТ
I-легкая	1-2	0	0
II-умеренная	1-3	1	1
III-тяжелая	2-3	2-3	2-3
IV- жизнеугрожающая	2-4	2-4	2-4

Таблица 5

Степени органного поражения при острой РТПХ acute GVHD

Степень поражения	Кожа	Печень	Кишечник
	Пятнисто-папулезная сыпь	Билирубин (ммоль/л)	Диарея (мл/м ² в сутки)
1	< 25%	34-51	300-580
2	25-50%	51-102	580-880
3	Генерализованная эритрoderма	102-255	>880
4	Буллезный эпидермолиз	>255	Сильная боль или илеус

К проявлениям острой РТПХ относят снижение аппетита, тошнота и рвота (подтверждение биопсией при эндоскопии).

Таблица 6.

КЛИНИЧЕСКОЕ СТАДИРОВАНИЕ ОСТРОЙ РТПХ

Стадия	Степень		
	Кожа	Печень	ЖКТ
I - легкая	1-2	0	0
II - умеренная	1-3	1	1
III - тяжелая	2-3	2-3	2-3
IV - жизнеугрожающая	2-4	2-4	2-4

Диагностика РТПХ

Кожа: проведение биопсии (гистологическое, имmunогистологическое, вирусологическое, бактериологическое исследования)

ЖКТ: проведение эндоскопии, биопсии (гистологическое, имmunогистологическое, вирусологическое, бактериологическое исследования) при диагностике 2 и более степени поражения ЖКТ при сохранения клинических проявлений более 1 недели

Печень: проведение биопсии печени (гистологическое, имmunогистологическое, вирусологическое, бактериологическое исследования) при отсутствии эффекта от проводимой терапии более 1 месяца по решению консилиума

Реакция отторжения (неприживления) трансплантата.

Эта реакция сопровождается развитием признаков аплазии КМ и периферической панцитопении. Вероятность ее значительно (до 20%) возрастает у больных АА, особенно при признаках аллоиммунизации множественными гемотрансфузиями, полученными до трансплантации, а также у реципиентов КМ с предварительным «истощением» Т-лимфоцитов или от частично совместимого донора.

Рекомендации по правилам протокола ведения пациентов после ТГСК

I. Профилактика РТПХ

Несмотря на профилактические меры по предупреждению возникновения РТПХ (селекция максимально совместимых доноров, использование иммуносупрессивных препаратов в кондиционировании), проблема профилактики и лечения РТПХ остается серьезной. Наиболее часто международный используемый протокол для профилактики РТПХ состоит из ассоциации CsA или тациролимуса и МТХ/или миофенол мофетил.

CsA может быть заменен в индивидуальном порядке на метилпреднизолон или др. иммуносупрессивный препарат в случае противопоказаний к приему CsA (почечная токсичность, циклоспориновая нейротоксичность).

Все коррекции терапии проводятся только после консультации врача отделения ТГСК. Назначение и коррекция терапии проводится врачом трансплантомологом клиники, где была проведена ТГСК.

С пациентами и их родственниками проводятся беседы о необходимости соблюдения гигиенических требований, ограничение контактов, использование маски, избегания инсоляций (применение кремов с УФО-фильтрами, солнцезащитных очков), правильного питания (исключаются орехи, мороженое, бобовые, свежие овощи и фрукты, специи, копчености, соления, сметану, сливочное масло, морепродукты, чай в пакетиках, цитрусовые и т. д) (таблица 1).

1. «Золотой стандарт» профилактики РТПХ

CsA 3 мг/кг/день со дня -1 до дня +30 в/в, далее перорально до дня +180

Тациролимус 0,02 мг/кг/стуки

МТХ 15 мг/м² на день +1, 10 мг/м² на дни +3, +6, +11

2. Модификации (см. режимы кондиционирования):

Лечение острой РТПХ:

Лечение РТПХ основано на использовании кортикостероидов в ассоциации с циклоспорином и миофенолом мофетилом. В качестве альтернативной терапии могут быть применены препараты: тациролимус, сиролимус. В качестве терапии 3-й линии выступают циклофосфамид, антитимоцитарный глобулин (АТГ), антитела к CD52 (Campath 1 H), антитела к рецепторам IL-2 (инолимомаб, даклизумаб), антитела к фактору некроза опухоли альфа (инфликсимаб, этанерцепт).

Стадия I-II - CsA + Преднизолон 2мг/кг с 50% редукцией дозы каждые 5 дней при хорошем ответе.

Стадия >II - CsA + Преднизолон 5мг/кг с 40% редукцией дозы каждые 5 дней при хорошем ответе. При неполном ответе или при прогрессировании через 3 дня назначается АТГ 1,5 флакона на 10 кг 3 дня (если лимфоциты >10%)

Острая РТПХ является лишь частью иммунного ответа на введение реципиенту донорских клеток, другая его составляющая — реакция «трансплантат против лейкоза», которая развивается одновременно с острой РТПХ. Поэтому развитие острой РТПХ I-II ст. желательно, поскольку либо не требует специального лечения, либо находится под медикаментозным контролем. В то же время появление острой РТПХ III и IV ст. крайне опасно, так как терапия этого состояния часто бывает безуспешной, смертность достигает 80–100 %.

Первая линия:

- преднизолон 2-5 мг/кг 3 дня (далее в зависимости от ответа)

- поддержание CsA - концентрации 220-250нг/мл при парентеральном введении и 120-150 нг/мл при пероральном введении

Дополнительно:

- при диагностике кишечной РТПХ: только парентеральное введение CsA, октреотид 0,05-0,1 мг/кг/час в течение 3 дней (далее в зависимости от эффекта)

- при диагностике печеночной РТПХ: урсодезоксихолевая кислота 14мг/кг.

Вторая линия:

- тачролимус (вместо CsA) 0,015-0,05 мг/кг с концентрацией 12-18 нг/мл

- увеличение дозы миофенолата мофетила до 45-50 мг/кг (макс – 60 мг/кг)

- при прогрессии кишечной РТПХ – инфликсимаб 10мг/кг/нед (будесонид 9мг/сутки)

- экстракорпоральный фотоферез*

Третья линия (экспериментальная):

- пульс-терапия метилпреднизолоном (10-30 мг/кг/сутки введение 3-5 дней)

- сиролимус не более 4 мг/сутки

- метотрексат 10мг/м²/нед (у пациентов с анемией Фанкони – 5мг/м²/нед)

- этанерцепт 16 мг/м² (не более 50мг) 2 раза в неделю

- мезенхимальные стволовые клетки 1-2 млн/кг еженедельно

- моноклональные антитела (даклизумаб 1 мг/кг или базиликсимаб в дозе 20 мг/сутки 2 дня, далее еженедельно; алемтузумаб (курсовая доза - 0,6мг/кг) / Иммуноглобулин антитимоцитарный (курсовая доза - 160мг/кг) / Иммуноглобулин антитимоцитарный (курсовая доза 12,5 мг/кг) / ОКТ-3 / визилизумаб

- циклофосфан 20мг/кг/нед

- ТЛО (total lymphoid irradiation) 2 Гр

При трансплантациях от родственного донора: CsA на -1 день в дозе 1 мг/кг, если у пациента злокачественное заболевание, и 3 мг/кг у реципиентов с незлокачественным заболеванием в/в суточной инфузией. Как только становится возможным пероральный прием, CsA назначается внутрь в дозе, в 2 раза больше внутривенной. Дальнейший прием и дозы CsA варьируются в зависимости от проявлений почечной токсичности препарата и его концентрации в крови пациента. С + 100-го дня при отсутствии РТПХ производится редукция дозы CsA на 10-20% в неделю до полной отмены. У больных с незлокачественным заболеванием – прием пролонгируется до + 180 дня. При трансплантациях от неродственного донора – вместо циклоспорина А используется тачролимус в дозе 0,015 мг/кг/сутки суточной инфузией (не более 2 мг/сутки) с дальнейшим переходом на пероральный прием и варьированием дозы в зависимости от концентрации препарата в сыворотке крови.

Миофенолята мофетил со дня +1 в дозе 30 мг/кг/сутки за три приема до дня +60 (при злокачественном заболевании – до дня +30) в случае отсутствия проявлений острой РТПХ.

При невозможности перорального приема миофенолата мофетил используется МТХ в дозе 10 м/м² на дни +1, +3, +6. С целью уменьшения токсических эффектов препарата через 24 часа назначается фолиевая кислота (Кальция фолинат) в дозе 15 (30) мг/м² однократно.

При аллогенной ТГСК от HLA-совместимого неродственного донора (высокий риск РТПХ, не требуется GVL-эффект) в дополнение к вышеописанному режиму используется антитимоцитарный глобулин (АТГ) в составе режима кондиционирования.

При неродственной трансплантации с повышенным риском РТПХ (1-2 мисматча) альтернативным подходом является проведение частичной Т-деплеции (позитивная CD34 селекция 1/3 трансплантата, с ограничением дозы CD3 не более 1x10⁵/кг реципиента). Возможно проведение негативной CD3,CD19 селекции.

При гаплоидентичной трансплантации используется Т-деплеция (позитивная CD34 селекция, с ограничением дозы CD3 не более 5x10⁴/кг реципиента). В настоящее время способ деплеции универсальный - TCRαβ и CD19 клеточная деплеция.

Dr. K. Amr 2010

Циклоспорин может быть заменен в индивидуальном порядке на метилпреднизолоне в дозе 1-2 мг/кг в случае противопоказаний к приему циклоспорина (почечная токсичность, циклоспориновая нейротоксичность).

Несмотря на профилактические меры по предупреждению возникновения РТПХ (селекция максимально совместимых доноров, использование иммуносупрессивных препаратов в кондиционировании, Т-деплеция, деконтаминация пациента), проблема профилактики и лечения РТПХ остается серьезной и до сих пор неразрешимой. Наиболее часто международно используемый протокол включает в себя назначение циклоспорина А (CsA) со дня -1 в дозе 3 мг/кг и короткого курса метотрексата (МТХ) на +1 день в дозе 15 мг/м², далее на +3, +6, +11 дни в дозе 10 мг/м². В случае немиелоаблативных трансплантаций, основной целью которых является индукция реакции «трансплантат против лейкемии или опухоли», профилактика РТПХ состоит из ассоциации циклоспорина А или таクロлимуса (с -1 дня) и МТХ/или миофенолата мофетил с +1 дня.

При наличии клинически значимой РТПХ – достижение терапевтического уровня CsA + преднизолон (метилпреднизолон) в дозе 1 мг/кг (кожная форма II степени) или 2 мг/кг (изолированная кишечная, печеночная форма либо кожная форма III степени и более, во всех случаях II стадии и более) в сутки за три введения – терапию продолжить на протяжении 14 дней. Далее в случае отсутствия новых признаков РТПХ и прогрессирования прежних проявлений – постепенное снижение дозы (на 20% от инициальной дозы в неделю). Редукция дозы производится на 0,2 мг/кг за 5 дней, при достижении дозы 15 мг/сутки возможен переход на альтернирующий прием (кроме детей с весом менее 15 кг). При очень яркой манифестации клинических проявлений допустимо первоначальное использование дозы стероидов 5 мг/кг на протяжении первых 24-48 часов с быстрым уходом на 2 мг/кг/сутки.

В случае ухудшения на протяжении трех дней либо отсутствия улучшения после семи дней терапии: при наличии незлокачественной гемопатии либо в случае трансплантации от неродственного донора: к терапии целесообразно добавить миофенолата мофетил - ММФ в дозе 40 мг/кг/сутки (либо продолжить, но в увеличенной дозе – максимально 60 мг/кг/сутки), произвести замену циклоспорина А на таクロлимус (дозы 0,015-0,05 мг/кг/сутки). При признаках кишечной острой РТПХ – этанерцепт в дозе 0,8 мг/кг п/к болюсно, далее 0,4 мг/кг 2 р в неделю п/к (минимум 8 введений) или инфликсимаб 10 мг/кг болюсно (далее при сохранении симптомов еженедельные введения по 5 мг/кг); при злокачественном заболевании и необходимости получения GVL-эффекта: в случае стабильного течения и отсутствия прогрессирования симптоматики допустима выжидательная тактика, при ухудшении клинической ситуации – ММФ 40-60 мг/кг/сутки, если больной уже получает ММФ (не толерирует CsA) – еженедельная терапия этанерцептом в дозе 0,8 мг/кг, даклизумабом 1 мг/кг либо базиликсимабом в дозе 20 мг/сутки 2 последовательных дня (далее повторить введение через 7 дней в случае персистенции симптомов). При отсутствии ответа на протяжении 7 дней рассмотреть вопрос о целесообразности присоединения к терапии сиролимуса в дозе, не превышающей 4 мг/сутки (при совместном применении с таクロлимусом – 50% дозы, тщательный мониторинг концентраций обоих препаратов и почечной функции!). Если у пациента выраженное поражение кожных покровов рассматривается вопрос о введение циклофосфамида в дозе 50 мг/кг 2 дня подряд.

В ситуации рефрактерного течения острой РТПХ (отсутствие ответа на протяжении 7 дней комбинированной терапии (CsA/таクロлимус, стероиды 2 мг/кг, ММФ, сиролимус, даклизумаб, инфликсимаб, базиликсимаб) индивидуально решается вопрос о проведении пульс-терапии метилпреднизолоном (10-30 мг/кг/сутки за одно введение 3-5 дней), либо курса Campath 1H (0,2 мг/кг/сутки – 3 дня с последующим повторением курса с интервалом в 1 неделю), либо курса АТГ: ATGAM в дозе 15-30 мг/кг/сутки на протяжении пяти дней (курсовая доза 160 мг/кг) либо иммуноглобулинов антитимоцитарный в курсовой дозе 12,5 мг/кг. Курсы алемтузумаба допустимо повторять каждые 2 месяца, максимальное количество курсов АТГ – двухкратное. Ответ допустимо ожидать на протяжении максимум 7 дней от окончания иммуносупрессивной терапии алемтузумаб или АТГ.



При дальнейшем прогрессировании острой РТПХ - экспериментальная терапия (например, иммунотерапия антителами к Т-лимфоцитам (ОКТ-3, визилизумаб).

Для ряда больных с достаточным количеством лейкоцитов эффективно использование экстракорпорального фотофереза.

NB! Переход к терапии 3-й и 4-й линии должен производится при наличии гистологического подтверждения острой РТПХ и абсолютном исключении вирусного поражения кишечника и печени (исследование стула, микроскопия слизистой, PCR биоптатов на CMV, ADV, семейство герпесов).

Осложнения позднего посттрансплантационного периода возникают позднее 100 дней после ТГСК.

Хроническая РТПХ.

Развитие хронической РТПХ наблюдается в 33% случаев после аллогенной трансплантации от совместимого по HLA-системе донора и может быть продолжением острой РТПХ или возникнуть самостоятельно. Хроническая РТПХ проявляется склеротическими изменениями кожи, эритродермии, депигментацией или гиперpigментацией, алопецией, поражением желудочно-кишечного тракта, печени, суставов, мышц, глаз, легких, атрофией лимфоидных органов. В зависимости от степени вовлечения в процесс кожи и печени выделяют ограниченную, распространенную формы хронической РТПХ. При постановке диагноза хронической РТПХ требуется наличие минимум одного диагностического проявления либо одной отличительной манифестации, которая должна быть подтвержденной биопсией, лабораторными тестами или рентгенологическим исследованием

Клиника хронической РТПХ

Орган/система	Клиника
Кожа и придатки	Диспигментация, ксероз, эритема, склеродерма, ониходистрофия, алопеция, пойкилодерма, дистрофия ногтей, вертикальная исчерченность, лизис и выпадение ногтевых пластинок, алопеция, шелушение и папулосквамозные участки кожи волосистой части головы
Слизистые рта	Лихеноиды, гиперкератозные бляшки, ограничение открытия рта вследствие склеротических изменений, мукоцеле, ксеростомия, атрофия, псевдомембранны
Глаза	Дакриоцистит, кератит, с-м «сухого глаза», зуд, боль в глазах, рубцующийся конъюнктивит, сухой кератокононъюнктивит
Печень	Желтуха, повышение билирубина, трансамина, снижение белковосинтезирующей функции
Легкие	Обструктивные/рестриктивные изменения (облитерирующие бронхиолиты)
Вagina	Стеноз, атрофия, эрозии, трещины, язвы
Суставы	Контрактуры, бурситы, артриты, фасциит
Гематологические признаки	Тромбоцитопения, эозинофilia, лимфопения
другие	Потеря веса

Прогностически неблагоприятные признаки

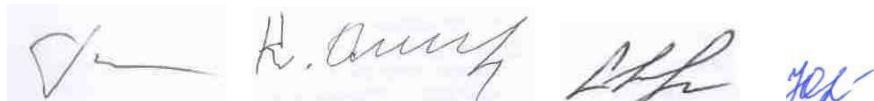
-Тромбоцитопения < 100тыс/мкл

-Снижение веса > 10%

-Вовлечение более 50% кожи

- Наличие лихеноидов

- Прогрессирование из острой РТПХ



Диагноз хронической РТПХ требует наличия минимум одной диагностической манифестации либо одного отличительного проявления с подтверждением биопсией, лабораторными тестами или рентгенологическим исследованием (табл. 2).

Таблица 2. Характерные признаки и диагностические критерии хронической РТПХ.

ОРГАН ИЛИ ЛОКАЛИЗАЦИЯ	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	<ul style="list-style-type: none"> ● склеротические изменения пойкилодерма ● лихеноиды ● Morphea-подобные проявления ● склерозированные лихеноиды 	<ul style="list-style-type: none"> ● депигментация 	<ul style="list-style-type: none"> ● нарушение потоотделения 	<ul style="list-style-type: none"> ● зуд ● эритема ● макуло-папулезная сыпь
Ногти		<p>дистрофия вертикальная исчерченность лизис ногтевых пластинок <i>Pterygium unguis</i> симметричная потеря ногтевых пластинок</p>		
Волосяной покров		<ul style="list-style-type: none"> ● шелушение, папуло-сквамозные участки ● возобновление алопеции с/без рубцеванием (спустя период роста волос после химиотерапии) 	<ul style="list-style-type: none"> ● истончение волос, обычно очаговое, жесткие и тусклые волосы (не связано с эндокринными и др. нарушениями) ● преждевременное поседение волос 	
Ротовая полость	<ul style="list-style-type: none"> ● лихеноидные проявления ● гиперкератозные бляшки ● ограничение открытия рта вследствие склеротических изменений 	<ul style="list-style-type: none"> ● атрофия слизистой ● ксеростомия ● мукоцеле ● псевдомембранны ● язвенное поражение 		<ul style="list-style-type: none"> ● гингивит ● мукозит ● эритема ● боль
Глаза		<p>сухость, зуд, боли в глазах рубцующий</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● фотофобия ● периорбитальная 	

Dr. K. Amz

ОРГАН ИЛИ ЛОКАЛИЗАЦИЯ	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)
		конъюнктивит сухой кератоконъюнктивит точечная кератопатия	гиперпигментация ● блефарит (эрите́ма и отек век)	
Гемопоэз			тромбоцитопения эозинофилия лимфопения гипо - или гипергаммаглобул инемия автоантитела (АИГА, ИТП)	
Печень				общий билирубин, ALT или AST в 2 раза > нормы ЩФв 2 р > нормы
ЖКТ	пищеводные спайки стриктуры или стеноз верхней и средней третей пищевода		экзокринная панкреатическая недостаточность	анорексия тошнота рвота диарея потеря веса нарушение развития у детей
Легкие	● облитерирующий бронхиолит, подтвержденный биопсией	облитерирующий бронхиолит, подтвержденный радиологическими тестами		ВООР
Мышцы, фасции, суставы	фасциит тугоподвижность суставов или контрактуры вследствие склероза	миозит или полимиозит (проксимальная мышечная слабость; миалгии нехарактерны)	отек судороги в мышцах артрапатия или артрит	
Гениталии	лихеноиды рубцевание и стеноз	эррозии трещины		

✓ К. Анджеев

ОРГАН ИЛИ ЛОКАЛИЗАЦИЯ	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)
	влагалища	язвы		
Другие			периферическая нейропатия выпоты в перикард или плевральную полость асцит миастения gravis нарушения сердечной сократимости или кардиомиопатии нефротический синдром	

Различают незначительную, умеренную и выраженную хроническую РТПХ (табл. 3). Незначительная – вовлечение 1-2 органов или локализаций (кроме легких), без клинически значимого функционального нарушения (максимально 1 балл во всех пораженных органах). Умеренная – 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). Выраженная – значительная дисфункция (3 балла в каждом органе), либо поражение легких (2 балла и более).

Профилактика у реципиентов ГСК, в пост трансплантационном периоде, является более предпочтительной, чем лечение развившихся отдаленных, грозных осложнений. Усилия по улучшению качества жизни пациентов после ТГСК остаются важной задачей направленной на предотвращение РТПХ, рецидивирующих, персистирующих или прогрессирующих инфекций, которые могут привести к нарушению функций различных органов и систем человека.

Таблица 3. Шкальная оценка органного поражения при хронической РТПХ

	Балл 0	Балл 1	Балл 2	Балл 3
Шкалы:  Индекс Карновского (KPS) Индекс Ланского (LPS)	<input type="checkbox"/> отсутствие симптомов или полная активность (ECOG* 0; KPS or LPS 100%)	<input type="checkbox"/> симптоматика, амбулаторное наблюдение, ограничение физической активности (ECOG 1, KPS or LPS 80-90%)	<input type="checkbox"/> симптоматика, амбулаторное наблюдение, способность к самообслуживанию, >50% бодрствования вне постели (ECOG 2, KPS or LPS 60-70%)	<input type="checkbox"/> симптоматика, ограничение самообслуживания, >50% бодрствования в постельном режиме (ECOG 3-4, KPS or LPS



				<60%)
<p>КОЖА</p> <p><u>Клинические проявления:</u></p> <p><input type="checkbox"/> пятнисто-папулезная сыпь</p> <p><input type="checkbox"/> лихеноиды</p> <p><input type="checkbox"/> папуло-сквамозные участки, ихтиоз</p> <p><input type="checkbox"/> гиперпигментация</p> <p><input type="checkbox"/> гипопигментация</p> <p><input type="checkbox"/> кератоз</p> <p><input type="checkbox"/> эритема</p> <p><input type="checkbox"/> эритродермия</p> <p><input type="checkbox"/> пойкилодерма</p> <p><input type="checkbox"/> склеротические изменения</p> <p><input type="checkbox"/> зуд</p> <p><input type="checkbox"/> повреждение волос</p> <p><input type="checkbox"/> нарушение структуры ногтей</p> <p>% BSA <input type="text"/> вовлеченою площади</p>	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> <18% BSA с признаками заболевания но без склеротических изменений	<input type="checkbox"/> 19-50% BSA или поверхностные склеротические изменения (не глубокие, возможность щипка)	<input type="checkbox"/> >50% BSA или глубокие склеротические изменения или нарушение мобильности, язвенные поражения, или выраженный зуд
ПОЛОСТЬ РТА	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> незначительные симптомы с признаками заболевания но без значительного ограничения перорального приема пищи	<input type="checkbox"/> умеренные проявления с признаками заболевания и с частичным ограничением перорального приема	<input type="checkbox"/> выраженные симптомы с признаками заболевания и выраженным ограничением перорального приема
<p>ГЛАЗА</p> <p>Тест Ширмера (мм):</p> <p><input type="checkbox"/> >10</p>	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> легкая сухость, без нарушения ежедневной активности (ЕДА) (капли ≤ 3 x раз в	<input type="checkbox"/> умеренная сухость с частичным нарушением ЕДА (капли > 3 x раз в	<input type="checkbox"/> выраженная сухость со значительными

✓ K. Amz L.H. Yel

<input type="checkbox"/> 6-10 <input type="checkbox"/> ≤5 <input type="checkbox"/> не сделан		день) или асимптоматическое течение сухого кератоконъюнктивита	день), без нарушения зрения	нарушением ЕДА (специальные гели для обезболивания) или неспособность работать вследствие поражения глаз либо потеря зрения вследствие сухого кератоконъюнктивита
ЖКТ	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> дисфагия, анорексия, тошнота, рвота, боли в животе или диарея без значительной потери веса (<5%)	<input type="checkbox"/> симптомы ассоциированы с незначительной либо умеренной потерей веса (5-15%)	<input type="checkbox"/> симптомы ассоциированы со значительной потерей веса >15%, требуют нутритивной поддержки для обеспечения основных энергетических затрат либо дилатации пищевода
ПЕЧЕНЬ	<input type="checkbox"/> нормальная функция	<input type="checkbox"/> повышен билирубин, ЩФ**, AST или ALT <2 x норм	<input type="checkbox"/> билирубин >3 mg/dl или билирубин, ферменты – 2-5 x норм	<input type="checkbox"/> билирубин или ферменты > 5 x норм
ЛЕГКИЕ*** FEV1 <input type="checkbox"/> DLCO <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> нет симптомов <input type="checkbox"/> FEV1 > 80% или LFS=2	<input type="checkbox"/> незначительные симптомы (одышка при подъеме по лестнице) <input type="checkbox"/> FEV1 60-79% или LFS 3-5	<input type="checkbox"/> умеренные симптомы (одышка при ходьбе по плоскости) <input type="checkbox"/> FEV1 40-59% или LFS 6-9	<input type="checkbox"/> выраженные симптомы (одышка в покое; требующая О ₂) <input type="checkbox"/> FEV1 ≤39% или LFS 9-12

Dr. K. Amzoff 2011

СУСТАВЫ ФАСЦИИ	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> легкая тугоподвижность рук или ног, нормальная или несколько сниженная активность движений (АД), не влияющая на ЕДА	<input type="checkbox"/> тугоподвижность рук или ног либо контрактуры суставов, эритема вследствие фасциита, умеренное снижение АД и от незначительного до смеренного ограничения ЕДА	<input type="checkbox"/> контрактур ы со значительны м снижением АД и выраженны м ограничение м ЕДА (невозможн ость обуться, завязать шнурки, застегнуть рубашку, одеться самостоятел ьно и т.д.)
ГЕНИТАЛИИ	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> незначительные проявления при осмотре, без влияния на коитус и минимальный дискомфорт при гинекологическом обследовании	<input type="checkbox"/> умеренные проявления при осмотре, с незначительной диспареунией или дискомфортом при гинекологическом обследовании	<input type="checkbox"/> выраженны е симптомы (стриктуры, лабиагглют инация с язвенным поражением) и сильная боль при коитусе либо невозможн ость влагалищно й пенетрации

* ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

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

*** Оценка легочной функции по шкале должна осуществляться с учетом клиники и функции внешнего дыхания. Lung Function Score (LFS) – наиболее распространенная шкала, отражающая глобальную оценку функции легких после установлени ядиагноза облитерирующего бронхиолита. Процент FEV1 и DLCO необходимо перевести в численную шкалу: > 80% = 1; 70-79% = 2; 60-69% = 3; 50-59% = 4; 40-49% = 5; < 40% = 6. LFS = FEV1 + DLCO, в норме 2-12.

Другие показатели, клинические проявления или осложнения, связанные с хронической РТПХ (шкала оценки: нет – 0, незначительные -1, умеренные -2, выраженные признаки – 3)

† Эзофагальные стриктуры или спайки ____ † Выпот в перикард ____ † Выпот в плевральную полость) ____



† Асцит (серозит)
миастения Gravis

† Нефротический синдром
Кардиомиопатия

† Периферическая нейропатия
Эозинофилия > 500 μ l

† Полимиозит

† Нарушение сердечной сократимости

† Вовлечение коронарных артерий

† Тромбоциты <100,000/ μ l

† Прогрессивное начало

† ДРУГИЕ:

Уточнить: _____

2 Тактика терапии хронической РТПХ

1) Ингибиторы кальцинурина (CsA в терапевтической концентрации) + преднизолон в дозе 1 мг/кг (не более!) 2 недели, в случае клинического улучшения - переход на альтернирующий курс (0,5 мг/кг через день) и постепенная отмена после разрешения симптомов (длительность отмены – минимум 6 недель). Хроническая РТПХ чувствительна к невысоким дозам стероидов!

2) В случае ухудшения состояния, манифестации поражения нового органа, отсутствии клинического улучшения через 1 месяц от начала терапии, невозможности редуцировать дозу преднизолона менее 1мг/кг через 2 месяца терапии - применение ММФ в дозе 40 мг/кг в качестве 3-го компонента терапии.

При наличии прогностически неблагоприятных симптомов (поражение более 50% кожных покровов, наличие лейкоплакии, тромбоцитопении менее 100 тыс/мкл, повышения билирубина выше 30 мкмоль/л) обязательно изначальное проведение тройной иммуносупрессии (стериоиды, CsA, ММФ).

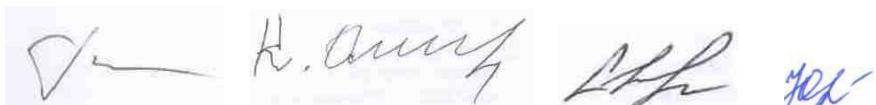
При поражении суставов и/или легких перспективным является применение циклофосфамида в дозе 200-400 мг/м² еженедельно (доза и кратность варьируют в зависимости от гемопоэза).

Во всех случаях комбинированной терапии хронической РТПХ длительность лечения должна составлять от 3 до 6 мес (не менее!), редукция иммуносупрессии начинается с ухода от стероидов, далее при отсутствии повторной манифестации РТПХ проводится постепенная отмена CsA (на 10% в неделю), последним отменяется ММФ – через месяц от окончания приема CsA при отсутствии отрицательной динамики.

При прогрессировании симптомов на фоне тройной иммуносупрессии – замена циклоспорина А на тациримус, либо добавление сиролимуса. Изолированное поражение кожи – показание к проведению экстракорпорального фотофереза (ECP).

3) При бронхо-облитерирующем поражении легких – рассмотреть рациональность использования комбинированной иммуносупрессии с добавлением этанерцепта 0,8 мг/кг еженедельно либо инфликсимаба 10 мг/кг 1 р в неделю, хлорохина 5 мг/кг/сутки, метотрексата 10 мг/м² еженедельно. Возможно применение циклофосфамида и экстракорпорального фотофереза. Обязательно назначение азитромицина длительно и монтелукаста, ингаляционные кортикостероиды и бронходилататоры, поддержание защитных уровней IgG.

4) При массивном поражении соединительной ткани – антисклеротическим эффектом обладает иматиниб (в составе комплексной терапии), ритуксимаб, алпростадил, дополнительная терапия mega-дозами пентосифиллин (метод «горки»: возрастание доз от 200 мг до 1200 мг на суточное введение с последующим постепенным возвращением к 200 мг), ацитретин.



Перспективным представляется использование PUVA в случае локализованной кожной формы хронической РТПХ и экстракорпорального фотофереза – при развитии экстенсивного поражения. При резистентных формах в настоящее время допустимо применение Ритуксимаба в дозе 375 мг/м² №4 еженедельно с последующим переходом на ежемесячное введение, бортезомиба (Велкейда) в дозе 0,2-1,5 мг/м² еженедельно (максимум 8 введений под контролем неврологического статуса!), введение мезенхимальных стволовых клеток в дозе 1-2 млн/кг веса пациента (минимум 4 введения с интервалом в 1 неделю).

Наличие фасциита и поражения слизистых пищевода – показание к проведению торако-абдоминального облучения (поля облучения – от подбородка до середины бедер) в дозе 2 Гр. После облучения на протяжении двух недель – отменить прием микофенолата мофетила (риск агранулоцитоза).

Терапия хронической РТПХ

Первая линия:

Терапия	Высокий риск	Промежуточный и стандартный риск
Преднизолон (Пр)	5мг/кг 3 дня, далее 2,5 мг/кг 3 недели	5мг/кг 3 дня, далее 2,5 мг/кг 3 дня далее 1 мг/кг 3 недели
CsA	v/v - 200-220 нг/мл	per os - 120-150 нг/мл
Микофеноловая кислота (активный метаболит микофенола мофетила)	45-50 мг/кг	30-40 мг/кг
Стабилизация или улучшение хр РТПХ в течение 3 недель	Снижение преднизолона по 5 мг/нед v/v - CsA – 200-220 нг/мл	Снижение преднизолона по 10 мг/нед Per os - CsA – 120 – 150 нг/мл
Прогрессия хр РТПХ	Вторая линия терапии	Вторая линия терапии
Стабилизация или улучшение хр РТПХ в течение 8 недель	Снижение преднизолона по альтернативной схеме	Снижение преднизолона по 25% каждые 2 недели

Вторая линия:

Лихеноиды, поражение слизистых	Склеродерма, контрактуры	Поражение печени	Поражение кишечника	Поражение легких
ЭКФ Микофенолата мофетил Такролимус Талидомид	Такролимус ЭКФ Талидомид Циклофосфан ИТК	Такролимус ЭКФ Сиролимус Талидомид	Такролимус ЭКФ Сиролимус Талидомид Этанерсепт	ЭКФ Сиролимус Талидомид Этанерсепт Инфликсимаб



Азатиоприн	+/- плаквенил +/- пеницилламин +/- пентоксифиллин		Инфликсимаб	ИТК
------------	---	--	-------------	-----

Местная терапия

- кожа: применение мазей на основе кортикоステроидов;
- слизистые: орошение (полоскание) антисептическими растворами (хлоргексидин), CsA
- глаза: применение каплей на основе кортикостеоидов гипромеллозы + декстрана, бетаметазона динатрия фосфат+гентамицина.

3. Сопроводительная терапия

Рутинные компоненты сопроводительной терапии у пациентов с острой РТПХ:

отказ от обычного питания, специальное энтеральное питание, использование этапов реалиментации при улучшении в течении кишечной РТПХ (см. ниже), адекватное парентеральное питание;

контроль боли – суточное введение морфина;

заместительная и гемостатическая терапия: поддержание уровня тромбоцитов не ниже 50 тыс/мкл, гемоглобина не ниже 100 г/л при наличии гемоколита; трансфузии СЗП, альбумина, ВВИГ;

использование октреотида с целью уменьшения секреторной диареи (10-20 мкг/кг/сутки);

противовирусная профилактика с целью предотвращения развития интерстициальной пневмонии;

антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия;

антипневмоцистная профилактика;

профилактика грибковых инфекций, включающая триазолы, липосомальные формы амфотерицина В, эхинокандины;

коррекция метаболических нарушений, обезвоживания и потери электролитов;

профилактика и своевременное лечение осложнений стероидной терапии – артериальной гипертензии, стероидного диабета, остеопороза и асептических некрозов костей (использование препаратов кальция, бифосфонатов – ибандроновая кислота).

5 Этапы реалиментации при стабилизации состояния больных с кишечной РТПХ

1-й:

Бульон, фруктовое пюре (максимум два) – кроме сливового

Стерилизованный растворимый чай (в гранулах)

2-й

Бульон, отварной рис или картофель, фруктовое пюре

На завтрак или полдник – спец. чай, 2 печенья, 1 герметичная маленькая упаковка джема или меда

3-й

Бульон

Отварная рыба или курица

Рис с добавлением сливочного масла (индив. упаковка) или картофель

Твердый сыр (вакуумно упакованная индивидуальная порция)

Фруктовое пюре

Печенье

На завтрак или полдник – спец. чай или кофе, печенье, 1 герметичная маленькая упаковка масла, джема или меда

4-й

Введение зеленых овощей, бедных клетчаткой: зеленая фасоль, морковь, латук

Введение мяса (отварное)

5-й

Продукты, содержащие лактозу – картофельное пюре с молоком, йогурты, кремовые десерты, белые и «молодые» сыры

Введение молока

Только при нормализации стула – свежие фрукты и соки

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 Повидон-йода в разведении 1:20-1:40, или раствор октенидол, октенисепт, мирамистин раствор).

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).

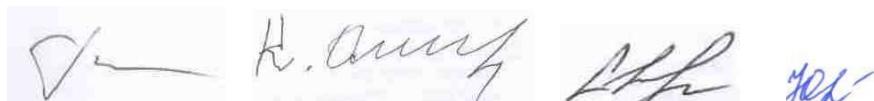
Наличие в палатах ламинарного потока воздуха.

Диагностика и лечение инфекционных осложнений:

При наличии лихорадки в период нейтропении, а именно, подъема температуры до 38,3 и выше, либо до 38, сохранявшейся в течение часа или наблюдавшейся неоднократно в течение суток. Принимая во внимание высокий риск фатального исхода у больного с инфекцией, лихорадку у такого пациента с нейтропенией, развившую в ходе миелосупрессивной полихимиотерапии, следует расценивать как наличие инфекции, что требует немедленного начала эмпирической антибактериальной терапии и проведения обследования с целью уточнения характера инфекции. До начала антибактериальной терапии следует произвести посевы крови из каждого канала центрального катетера и из периферической вены.

Диагностические мероприятия при лихорадке включают следующие обследования:

- Осмотр места стояния катетера, оценка длительности его нахождения и его функционирования (проходимость в обе стороны и пр.)
- определение содержания С-реактивного белка и/или прокальцитонина в динамике количественным методом;
- многократные бактериологические исследования;
- полное бактериологическое обследование:
- посевы мазков из места выхода катетера, из зева, ушей, перианальной области, крайней плоти или вульвы, носа, кожных повреждений, кожи, посевы мочи из средней порции струи (количество и культура микроорганизмов, а также наличие *Candida albicans*), кала, мокроты;
- культура крови (аэробы, анаэробы, грибы), при этом забор крови производится из катетера и периферической вены;
- определение антител к *Herpes Simplex* и цитомегаловирусу (Ig M);
- выявление вирусов из различных мест повреждения, мочи, кала;



- рентгенография грудной клетки, компьютерная томография лёгких и КТ и/или МРТ исследование органов брюшной полости, головного мозга и придаточных пазух для выявления очагов инфекции;
- диагностическая люмбальная пункция (при необходимости).

При росте трансамина необходимо сделать следующие серологические (вирусологические) исследования исследования с целью исключения вирусного поражения печени: CMV, EBV, Гепатиты А, В, С .

Также в день лихорадки исследуются:

- ЦМВ-вирусологию крови; ЦМВ-ПЦР - при разрешении лейкопении или после 28-го дня.
- кровь на токсоплазмоз;
- при энтероколитических проявлениях - микробиологическое исследование кала; кал на вирусы (адено-, рото-, энtero-);
- при респираторных проявлениях - кровь и мокрота на вирусы респираторной группы и микоплазму; бактериальный посев, микологическое исследование;
- серологические (вирусологические) исследования на Varizella-Zoster, Herpes Simplex, CMV, корь, EBV, гепатиты А, В, С, Д, ВИЧ, кандиду, аспергиллы.

Мониторинг приживления трансплантата, исследование химеризма:

Одним из важных разделов проблемы трансплантации является лабораторный контроль функционирования трансплантата в организме реципиента. С целью контроля приживления трансплантата и выбора групповой принадлежности трансфузируемых компонентов крови (в случаях несовместимой по системе АВО ТГСК) проводится динамическое исследование эритроцитарных антигенов, титров изогемагглютининов и цитогенетический анализ лейкоцитов периферической крови реципиентов КМ по следующей схеме:

1. Контроль эритроцитарной химеры АВО типирование и титр при АВО несовместимости: по предварительно выбранному антигенному маркеру (с целью выбора маркера для контроля посттрансплантационного химеризма) определяли антигены систем AB0, Rh-Hr, MN, P, Levis один раз в 1–2 недели, начиная со дня +14, в течение периода восстановления основных показателей гемопоэза. Затем один раз в месяц в течение полугода, один раз в 3 месяца до года и один раз в 6 месяцев в течение долгосрочного наблюдения.

2. Контроль цитогенетической химеры (половой хроматин, X-centromere FISH), при разнополых ТГСК (sex mismatch)- 1 раз в 1–2 недели, начиная со дня +14, в течение периода восстановления основных показателей гемопоэза, затем 1 раз в месяц в течение полугода, 1 раз в 3 мес. до года и 1 раз в 6 мес. в течение долгосрочного наблюдения.

3 ПЦР химеризм с целью определения степени приживления.

Мониторинг химеризма при проведении гапло-ТГСК проводится с момента приживления, в остальных случаях – с + 30 дня. У пациентов с гемобластозами материалом для исследования служит костный мозг (7 мл), у остальных пациентов – периферическая кровь (5 мл), забранные в пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА).

Исследуемые популяции.

Проводится исследование химеризма в следующих клеточных популяциях: CD3, CD16/56, CD19, CD14, CD15 (в ПК), + CD34, CD133 (в КМ).

Частота и длительность проведения исследования.

У пациентов стандартного риска исследование проводится ежемесячно до 150 дня, далее 1 раз 3 месяца. У пациентов высокого риска отторжения/рецидива и при проведении иммуноадоптивной терапии (ТДЛ, проведение циторедуктивной терапии...) исследование химеризма проводится каждые 2 недели до достижения полного донорского химеризма.

Пункция, биопсия костного мозга-миелограмма, иммунофенотипирование степень восстановления, цитогенетическое, FISH выявление цитогенетических нарушений (MRD)

Мониторинг инфекционных осложнений:

Плановый контроль:

- контроль CMV, EBV, AdV-виремии методом ПЦР 1 раз в неделю;
- контроль AdV в стуле 1 раз в неделю при проведении неродственной или гапло-ТГСК. При остальных видах ТГСК - при наличии диарейного синдрома.

При диарейном синдроме:

- посев кала (бактерии, грибы, паразиты);
- исследование кала на вирусные инфекции (CMV, ADV, энтеровирусы, ротовирус);
- анализ рвотных масс (бактерии, грибы, вирусы);
- при получении негативных результатов и сохранении диарейного синдрома –проведение эндоскопии и биопсии (гистологическое, иммуногистологическое, вирусологическое, бактериологическое исследования).

При дизурических явлениях

- Общий анализ мочи
- Посев мочи (бактерии, грибы)
- Исследование мочи на вирусные инфекции (CMV, BK, ADV)

При катаральном синдроме

- Посев мокроты (бактерии, грибы, вирусы, пневмоцисты), микоплазма и хламидии)
- Исследование субстрата из носоглотки на вирусные инфекции (грипп, парагрипп, риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, аденоизированный вирус, ЦМВ, метапневмовирус, коронавирус)
- При сохранении катарального синдрома, несмотря на проводимую терапию, проведение бронхоскопии с анализом промывных вод бронхов (бактерии, грибы, вирусы)

При лихорадке неясного генеза

- Кровь на гемокульттуру (посев крови на аэробы, анаэробы, грибы)
- При подозрении на катетерную инфекцию одновременно посев крови из вены и катетера
- Мониторинг СРБ

При язвенном мукозите, поражении кожи

- Исследование субстрата язв на грибы, бактерии
- Исследование субстрата язв на вирусы герпетической группы, BKV

При появлении патологической неврологической симптоматики

- Анализ спинно-мозговой жидкости на бактерии, вирусы
- Анализ спинно-мозговой жидкости на вирусы (HSV I, II, JV, HZV, BK*, CMV, EBV, ADV, HHV6, HHV8, энтеровирусы)
- Анализ спинно-мозговой жидкости на аспергиллезный антиген (галактоманнан)

При цитопении неясного генеза

- Проведение морфологического исследование костного мозга
- Исследование периф. крови/костного мозга на CMV, AdV, HHV6, EBV, PV

Дополнительные исследования для уточнения генеза инфекционного поражения

- Рентгенограмма органов грудной клетки,
- Рентгенограмма ПЛН (при необходимости)
- УЗИ органов брюшной полости и почек
- КТ органов грудной клетки, брюшной полости, головы, синусов
- МРТ головного и спинного мозга
- Любые виды эндоскопий (бронхо-, гастро-, колоно-) с биопсиями слизистых
- При стойком геморрагическом цистите – цистоскопия с биопсией слизистой (по показаниям)

- Пункционная биопсия печени (диф. диагностика гепатитов, РТПХ, токсического поражения), пункционная биопсия почек (диагностика вирусного поражения, нефропатии, нефросклероза, РТПХ)
- ПЭТ

Все бактериологические анализы выполняются параллельно с определением чувствительности штамма к антибиотикам!!

ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ.

Исследования ЦМВ в крови.

- У пациентов стандартного риска исследование крови на ЦМВ-вирецию с 0 дня до + 60 дня проводится еженедельно; с + 60 дня – 1 раз в 2 недели (по клиническим показаниям – чаще).
- У пациентов высокого риска (< 200 CD3+-клеток/мл, серонегативный статус донора при серопозитивном статусе реципиента, обнаружение IgM CMV, РТПХ) исследование проводится еженедельно.

Исследования аденоовирида (АДВ) в крови и стуле.

- У пациентов стандартного риска исследование АДВ проводится в крови и стуле при проведении гапло-ТГСК или ТГСК от неродственного донора с 0 по + 35 день еженедельно, далее по клиническим показаниям.
- У пациентов высокого риска (позитивность до + 35 дня, < 200 CD3+ клеток/мл, РТПХ) исследование проводится еженедельно.

Исследование ЕБВ в крови.

- У пациентов стандартного риска исследование ЕБВ в крови проводится при проведении гапло-ТГСК или ТГСК от неродственного донора с 0 по + 35 день еженедельно, далее по клиническим показаниям.
- У пациентов высокого риска (позитивность до + 35 дня, < 200 CD3+-клеток/мл, серонегативный статус донора при серопозитивном статусе реципиента, РТПХ) исследование проводится еженедельно.

Мониторинг инфекционных осложнений:

Среды, органы	Определяемые вирусы	Определяемые бактерии, грибы
Слизистые полости рта	HSV I, II, HZV, BK*, CMV*	Обычный бактериальный и грибковый спектр
Легкие (биопсийный материал), мокрота, аспират из носоглотки, промывные воды бронхов (БАЛ)	Грипп, парагрипп, RSV, EBV, CMV, AdV, коронавирус, метапневмовирус,	Обычный бактериальный и грибковый спектр, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Clam.pneum</i> , <i>Pneumoc. carini</i> , антиген аспергиллеза
Содержимое кишечника (кал, рвотные массы)	CMV, ADV, энтеровирусы, ротовирус	Обычный бактериальный и грибковый спектр, криптоспоридии, клостридиальный токсин
Моча	CMV, ADV, BK	Обычный бактериальный и грибковый спектр
Ликвор	HSV I, II, HZV, JV, CMV, EBV, ADV, HHV6, HHV8, энтеровирусы, BK*	Обычный бактериальный и грибковый спектр, антиген аспергиллеза, криптококк <i>Toxoplasm</i> ,
Костный мозг	CMV, EBV, AdV, HHV6, парвовирус B19, BK*	
Биоптат печени	CMV, ADV, EBV, HHV6,	Обычный бактериальный и

	вирусы гепатитов В, С, дельта	грибковый спектр, Toxoplasm
* исследование по показаниям		

Терапия инфекционных осложнений:

Терапия вирусных инфекций.

Вирусные инфекции:

При продолжительной нейтропении, появлении повторных эпизодов лихорадки, и/или соответствующей симптоматике (например, при наличии глубоких язвенных поражений слизистой рта) необходимо учитывать возможность вирусной инфекции (Herpes Simplex, ветряная оспа, опоясывающий лишай). При наличии клинических проявлений назначается ацикловир 30 мг/кг в день в три приема внутривенно капельно за 1 час в течение 5 дней (минимально) до появления корочек на последних везикулах. В том случае, когда имеется значительное некротически-язвенное поражение слизистой полости рта и, пациент предъявляет жалобы на сильные боли во рту, отказывается из-за этого от приема пищи, необходимо обязательное обезболивание вплоть до применения наркотических анальгетиков.

Терапия ЦМВ-виремии:

- ганцикловир 10мг/кг/сут до получения 2 отрицательных результатов исследования.
- фоскарнет натрия 180мг/кг/сут - при отсутствии снижения вирусной нагрузки в течение 2 недель терапии ганцикловиром, до получения 2 отрицательных результатов исследования.
- цидофовир 3 мг/кг/нед при диагностике резистентности до получения 2 отрицательных результатов и полного разрешения клинической симптоматики.

Терапия ЕБВ-виремии назначается при увеличении виремии в крови до 10000 коп/1000 лейкоцитов или в плазме до 1000 коп/мл или диагностике ПЛПС.

Терапия включает введение ритуксимаба 375мг/м² еженедельно до негативизации вируса (не менее 3 раз)

Терапия адено-вирусной инфекции.

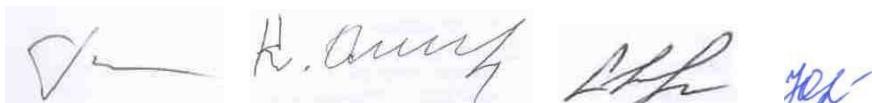
- рибавирин 20 мг/кг при обнаружении АДВ в стуле и РТПХ или у пациентов после проведения гапло-ТГСК до негативизации вируса.
- рибавирин 20 мг/кг при обнаружении АДВ в крови до негативизации вируса
- цидофовир 3 мг/кг/нед при стойкой виремии (более 2 недель) и при развитии органного поражения до негативизации вируса и полного разрешения клинической симптоматики.

Терапия бактериальных инфекций:

Предложено много инициальных антибактериальных режимов: стартовая комбинация, как правило, состоит из сочетания: аминогликозид+азилуреидопенициллин (пиперациллин, азлоциллин – секуропен* или мезлоциллин*), либо тиментин* (тикарциллин с клавулоновой кислотой) + аминогликозид, либо цефтриаксон/цефтазидим (цефоперазон + аминогликозид. Использование гентамицина в большинстве случаев не показано, так как флора к нему, как правило, уже устойчива. Возможна также монотерапия карбапенемами (Имипенем+Циспластином, меронем) или цефепимом. Использование комбинации амоксициллин или ампициллин+гентамицин возможно лишь в редких случаях неосложнённой "домашней" инфекции, протекающей без признаков выраженной интоксикации и нарушения общего состояния больного, и при полной уверенности чувствительности флоры к данной комбинации. Применение "старых" цефалоспоринов, таких как алклометазон и цефотаксим, в силу их узкого спектра действия и наличия к ним природной резистентности у синегнойной палочки, не показано.

Эмпирическая терапия при негативных результатах посевов; при позитивных культурах - коррекция в соответствии с чувствительностью микроорганизмов.

- 1 комбинация антибиотиков: цефтазидим + амикацин (амикацин не более 5-ти дней, если нет ответа);
- через 24 часа при наличии лихорадки: добавляется ванкомицин;



- через 48 часов при наличии лихорадки: решить вопрос о назначении амфотерицина-В* и замене цефтазидима на имипенем с цисплатином;

При наличии диареи и (или) локальных поражений в перианальной области - добавить метронидазол.

Стартовая комбинация антибиотиков

При выборе стартовой комбинации антибиотиков необходимо:

1. Учитывать результаты повторных бактериологических исследований в данной клинике у других пациентов.

2. Учитывать длительность текущей нейтропении, предшествующий курс химиотерапии.

3. Учитывать инфекционный анамнез больного, предшествующие курсы антибиотиков и их эффективность.

4. Учитывать наряду с появлением лихорадки все остальные клинические данные:

а) поражение лёгких и/или длительно стоящий катетер с лихорадкой после промывания и/или не просто лихорадка, а потрясающие ознобы. В этих случаях необходимо включать ванкомицин уже в стартовую комбинацию.

б) клиника энтероколита с диареей + выраженная интоксикация и/или тяжёлый мукозит с воспалительными изменениями дёсен → терапия первой линии метранидазол+ имипенем с цисплатином.

в) поражение рта и/или характерная сыпь и/или наличие друз грибов в моче и/или характерные очаги в печени и селезёнке при сонографии → амфотерицин В* 1 – 1,5 мг/кг/сут

г) гипотония и нестабильная гемодинамика → немедленно цефтазидим+амикацин (+ванкомицин) или имипенем с цисплатином+амикацин (+ванкомицин) (+метронидазол) и т.д., что в значительной степени зависит от опыта лечащего врача.

5. Должна быть назначена адекватная инфузационная терапия с коррекцией электролитов и альбумина и заместительная терапия.

Эффективность стартовой антибактериальной терапии положено оценивать через 24-36 часов для того, чтобы судить о её достаточности, однако всегда необходим повторный с интервалами 8-12 часов детальный осмотр такого больного с оценкой стабильности гемодинамики и степени интоксикации, появления новых инфекционных очагов. Антибактериальная терапия продолжается до разрешения нейтропении.

При развитии симптомов пневмоцистного поражения легких (*Pneumocystis carinii*) доза котримоксазола - 20 мг/кг/день по триметоприму, вводится 2 раза в день внутривенно капельно.

Интерстициальное поражение легких или появление инфильтратов может быть вызвано также грибковой или кокковой инфекцией, легионеллой, микоплазмой. В соответствии с причиной инфекции назначается антибактериальная, противогрибковая, противовирусная терапия.

При развитии мягкотканых очагов - целлюлита, особенно в перианальной области, тифлита, синуситов в комплекс лечения добавить противоанаэробные препараты (например, метронидазол 7,5-10 мг/кг на одно введение в 3 приема внутривенно капельно), либо имипенем с цисплатином.

Системная грибковая инфекция:

Для профилактики противогрибковой инфекции назначается со стартовых противогрибковых препаратов, таких как флуконазол, вориконазол. В настоящее время возможности противогрибковой терапии резко увеличились в связи с появлением новых противогрибковых препаратов (вориконазол, гризеофульвин, каспофунгин, микафунгин). Необходимо с осторожностью относится к применению препарата итраконазол (и, возможно, вориконазол) в начале терапии, так как в периоде индукции.

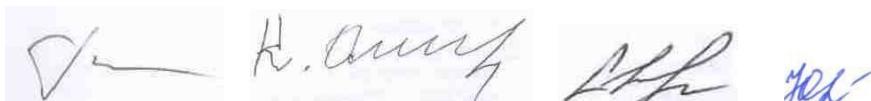
Принципы терапии фебрильной нейтропении:

Кортикостероиды – дексаметазон + неомицин 0,5-1 мг/кг;

Два антибактериальных препарата

Антибактериальная терапия весь период нейтропении;

Инфузционная дезинтоксикационная терапия;



Назначаются факторы роста (Филграстим, Ленограстим), при жизнеугрожаемых состояниях.

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;
- Достижение полного донорского химеризма (более 95% клеток реципиента имеет донорское происхождение) или смешанного химеризма (менее 95% клеток имеют донорское происхождение), определенное молекулярно-генетическим методом.

3. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА

3.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Омарова Кулян – доктор медицинских наук, профессор, руководитель онкогематологического блока РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 2) Тулебаева Айгуль – кандидат медицинских наук, заведующая отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии».
- 3) Нургалиев Даир Жванышевич – доктор медицинских наук, заведующий отделения гематологии Филиала КФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства.
- 4) Сарсекбаев Ергали Семгалиевич – врач отделения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 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.

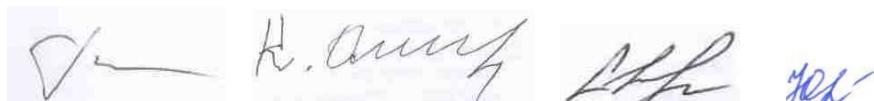
3.3 Рецензенты:

- 1) Рамазанова Р.М. – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и гематологии АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования».
- 2) Кемайкин В.М. – кандидат медицинских наук, руководитель департамента онкогематологии и трансплантации костного мозга Филиала КФ «УМС» Национальный научный центр онкологии и трансплантологии.

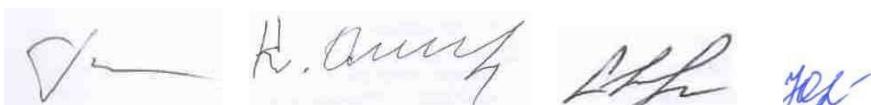
3.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

3.5 Список использованной литературы:

- 1) Apperley J., Carreras E., Gluckman E., Masszi T. Haematopoietic stem cell transplantation. //The EBMT Handbook 2012, P683.
- 2) Copelan E. Hematopoietic stem-cell transplantation. New Engl. J. Med.-2006- Vol. 354.-P.1813-1826.
- 3) Gratwohl A. et al Change in stem cell source for hematopoietic stem cell transplantation in Europe, Bone Marrow Transplant.- 2005.- Vol. 36.-P.575-590.
- 4) Румянцев А.Г., Масchan А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Руководство для врачей. – М: МИА, 2003. –907с.



- 5) Ljungman P, Aschan J, Lewensohn-Fuchs I, et al. Transplantation. -1998 - Vol 66.- P.1330-1334.
- 6) Протокол ALL SZT-BFM 2003.
- 7) Протокол AML SZT-BFM.
- 8) Протокол ALCL-Relapse Stem cell transplantation NHL BFM.
- 9) Протокол EWOG MDS HSCT 2013.
- 10) Протокол EWOG-SAA 2010.
- 11) Протокол EBMT/ESID GUIDELINES FOR HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES.
- 12) Протокол по лечению гиститоцитоза из клеток Лангенгарса у детей и подростков LCH IV (LCH-S-2005).
- 13) Птушкин В.В. Роль высодозной химиотерапии в лечении гемобластозов и солидных опухолей. Обеспечение гемопоэтической поддержки высокодозной химиотерапии. Сбор, консервация и трансплантация аутологичного и аллогенного гемопоэтического материала // Давыдов М.И. Энциклопедия клинической онкологии: руководство для практикующих врачей.- М.: РЛС-2005, 2004. – С.868-872.
- 14) Практическое руководство по детским болезням под общей редакцией Коколиной В.Ф. и Румянцева А.Г. Том 4. Гематология/онкология детского возраста под редакцией Румянцева А.Г. и Самочатовой Е.В.-М.:ИД Медпрактика, 2004.-792с.
- 15) Joseph H.Antin, Deborah Yolin Raley Manual of Stem Cell and Bone Marrow Transplantation 2009; p. 177.
- 16) Зубаровская Л.С., Фрегатова Л.М., Афанасьев Б.В.Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах. - М.: Наука, 2007.- С. 912- 962.
- 17) Devergie A. Graft versus host disease//Haematopoietic stem cell transplantation. The EBMT Handbook 2012, charter 11, p218-235.
- 18) Балашов Д.Н. Факторы риска и контроль вирусных инфекций после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей. Диссертация д.м.н. Москва, 2011, 189 с.
- 19) Rovita M., Mensa J., Carreras E. Infections after HSCT. //Haematopoietic stem cell transplantation. The EBMT Handbook 2012, charter 12, p 196-215.
- 20) Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009) 18.
- 21) Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarstrom V et al. Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1994; 84: 657–663.
- 22) Ljungman P, Aschan J, Barkholt L et al. Measles immunity after allogeneic stem cell transplantation; influence of donor type, graft type, intensity of conditioning, and graft-versus host disease. Bone Marrow Transplant 2004; 34: 589–593.
- 23) Boeckh MJ, Ljungman P. /Cytomegalovirus infection after hemopoietic stem cell transplantation. In Bowden RA, Ljungman P, Paya VP (eds) // Transplant Infections. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002.
- 24) Storek J., Joseph A., Espino G., et al. Immunity of patients surviving 20 to 30 years after allogeneic or syngeneic bone marrow transplantation. Blood 2001; Vol 98; 13:3505-3512.
- 25) Nicols WG, Price TH, Gooley T et al. Transfusion – transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leuko-reduced blood products. Blood 2003; 10: 4195-4200.
- 26) Salooja N, Szydlo RM, Socie G, et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: A retrospective survey. Lancet 2001; 358:271-276.
- 27) Sayegh MH, Turka LA. The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. N Engl J Med 1998; 338:1813–1821.
- 28) Ljungman P, Engelhard D, Camara R, Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT //Bone Marrow Transplantation 2005, 35, 737–746.



Приложение №1

ПРЕДТРАНСПЛАНТАЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА И ДОНОРА
 (выполняется не более, чем за месяц до проведения ТГСК)

Данные	Тест	Дата	Результаты пациента	Дата	Результаты донора
Персональные	ФИО				
	Дата рождения				
	Пол				
	Вес, кг				
	Рост, см				
	Площадь тела, м ²				//////////
	Идентификац. номер				
HLA-типовирование	HLA-A				
	HLA-B				
	HLA-C				
	HLA-DRB1				
	HLA-DQ				
	HLA-DP				
	KIR				
Гематологические	ОАК/формула				
	Ретикулоциты, %				//////////
	Миелограмма				//////////
	Цитогенетика				//////////
	MRD				//////////
	Кариотип				//////////
	Трепанобиоптат				//////////
	Проба Кумбса				//////////
	ДЭБ тест				для донора АФ
Ликвор	Цитология				//////////
Моча	Общий анализ мочи				
Коагуляция	Коагулограмма				
	Антитромбин III				//////////
	Протеин С				//////////

Dr. K. amz 22.01.2011

	Протеин S			
	Фактор VIII			
Биохимия крови	Мочевина			
	Креатинин			
	Билирубин/прямой			
	АЛТ			
	АСТ			
	ЛДГ			
	Ферритин			
	ПАМ			
	Липаза			
	Альбумин			
	Глюкоза			
Почекная функция	Клиренс энд.креатинина			
Иммунитет	IgA			
	IgM			
	IgG			
Система АВО	Группа крови			
	Rh-фактор			
Гепатиты	HbsAg			
	HbcAg			
	HbeAg			
	Анти-HbsAg			
	Анти HCV IgG			
	PCR-HBV			
	PCR-HCV			
ВИЧ	ВИЧ м-дом ИФА			
Сифилис	RW			
Вирусология	IgG CMV			
	IgM CMV			
	IgG EBV			
	IgM EBV			
	IgG HZV			
	IgM HZV			
	IgG HSV1&2			
	IgM HSV1&2			
	PCR CMV			
Паразитология	IgG TOXO			
	IgM TOXO			
Воспалит. ответ	CRP/СРБ			
Инфекц.статус	Посев кала			
	Клострид.токсин			
	Криптоспоридии			
	Галактоманнан			
	Мазок из зева			
	Мазок из носа			
	Мазок с промежности			
Беременность	Тест с 15 лет			

Dr. K. Amur 2011

Рентген	Легкие				
	ППН				
	Костный возраст				
	Ортопантограмма				
КТ	Грудная клетка				
	Брюшная полость				
	Синусы				
МРТ	Головной мозг				
	Спинной мозг				
ФВД	ЖЕЛ				
	ФЖЕЛ				
УЗИ	Брюшная полость				
	Сосуды				
	Сердце				
Функция сердца	ЭКГ				
Зрение	Острота				
	Глазное дно				
Слух	Аудиометрия				
Полость рта	Осмотр стоматологом				
Гормоны	Своб. Т3				
	Своб.Т4				
	ТТГ				
	Кортизол				
	ИФР-1				
Гормоны с 8 лет	ФСГ				
	ЛГ				
	Эстрадиол/тестостерон				
Остеопороз	Денситометрия п-ка				
Криоконсервация	Спермы				
	Ткани яичника				
Химеризм	VNTR перед ТГСК				
Нутрит. статус	Конс-я диетолога				
Психол. статус	Конс-я психолога				
Шкала сомат.статуса	Индекс Карновского				
	Индекс Ланского (для детей)				
Аллергия	Продукты				
	Препараты				

Приложение № 2

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, удается получить продукт афереза, достаточный для эффективной гематологической реконституции больному после трансплантации. Г-КСФ (препараты «Нейпоген», «Граноцит») 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 введение 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 лейкоцитраферезе 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 устраниет 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 лейкоцитрафереза 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.)

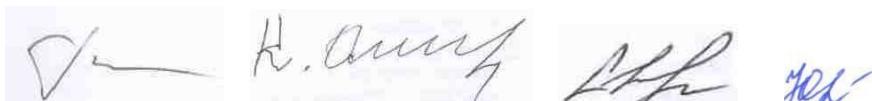
Врач – трансфузиолог _____
(Ф.И.О.)

_____ (дата)

_____ (подпись)

Приложение № 3

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ ЗАБОРА (экстрафизио) 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 гемотрансфузионая терапия.

Я, _____
(Степень родства по отношению к ребенку) _____
Проживающий (ая) по адресу _____

№ удостоверения _____ 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 _____

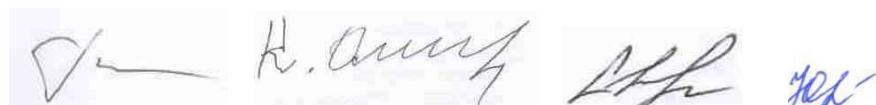
Беседа проведена в присутствии врачей _____

Лечащий врач _____
(Ф.И.О.)

_____ (подпись)

Врач – трансфузиолог _____
(Ф.И.О.)

_____ (подпись)



Приложение № 4

**ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПРОВЕДЕНИЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ С АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

Мы (Я) _____

ФИО (родителей, опекунов)

Степень родства по отношению к ребенку _____

Проживающих по адресу _____

№ удостоверения _____ выдан _____
были проинформированы о том, что наш ребенок _____

(ФИО ребенка, дата рождения)

болен (диагноз пациента): _____

г. Алматы

« » 2012 г.

Нам даны разъяснения о состоянии здоровья моего ребенка на данный момент, диагнозе, прогнозе заболевания и объеме требуемой медицинской помощи:

На основании анамнеза, данных клинического и инструментального методов исследования установлено, что нашему ребенку показано интенсивное лечение с помощью высокодозной цитостатической терапии с последующим введением аллогенных (гаплоидентичных) гемопоэтических стволовых клеток от совместного (родственного, неродственного) донора.

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/или радиотерапии) с последующим введением гемопоэтических стволовых клеток..

По данным представленной медицинской документации, объективного осмотра, лабораторного и инструментального обследования состояние больного оценено по индексу Карновского (Ланского, ECOG-1): ____ %.



Характеристика метода лечения (краткое изложение):

I. До проведения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток периферических клеток крови (костного мозга, пуповиной крови) 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 аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток периферических клеток крови (костного мозга, пуповиной крови):

1. Подготовка больного к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: постановка центрального катетера, деконтаминация кишечника, проведение режима кондиционирования с помощью высоких доз цитостатических препаратов.

2. Инфузия аллогенных (донорских) гемопоэтических стволовых клеток крови (костного мозга), полученных от родственного (неродственного) совместимого донора с использованием колониестимулирующего фактора грануломеноцитопоэза и последующим выделением методом автоматического афереза (миелоэксфузии) либо полученного после забора костного мозга.

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. Профилактика и терапия острой/хронической реакции "трансплантат против хозяина" (РТПХ) под контролем уровня циклоспорина А в сыворотке крови пациента. Назначение лекарственных препаратов в том числе и для профилактики/лечения РТПХ будет осуществляться в соответствии с клинической необходимости.

4. Контроль за приживлением трансплантата и развитием различных степеней химеризма с помощью молекулярно-биологических методов.

Эта терапия может оказать побочные эффекты на любые органы и системы нашего ребенка (в т.ч. выпадение волос, поражение слизистых оболочек, тошнота, рвота, диарея и т.п.).

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 восстановлением кроветворения донора, а также иммуносупрессивной терапией: 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.

3. Иммунологические осложнения: острые реакции "трансплантат-против хозяина" III и IV степени - имеют высокий риск развития тяжелых осложнений. Хроническая реакция "трансплантат против хозяина" может приводить к поражению кожи, печени и кишечника и иметь



ограниченный и распространенный характер изменений. Возможны летальные осложнения.

4. Основным методом лечения иммунологических осложнений является назначение иммуносупрессивной терапии: циклоспорин А, таクロимус, миофенолат, глюкокортикоиды и др. в соответствии с клинической необходимостью.

5. Возможны осложнения от проводимых манипуляций: постановка ЦВК-центрального венозного катетера (гемоторакс, пневмоторах, гематомы, повреждение плечевого сплетения, пункция артерий).

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, приема бусульфана и других химиопрепаратов может развиться 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, излечение заболевания

После проведенного лечения у моего ребенка, по сравнению с его сверстниками, несколько выше риск возникновения онкологических заболеваний.

Нам (мне) 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.

Мы согласны 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 нами (мною) прочитано, подпись поставлена осознанно. Полученная информация о характере лечения, возможных нежелательных результатах, осложнениях и их причинах нам (мне) понятна и достаточна для принятия решения о согласии на предложенную терапию.



Дата

Подпись

Расшифровка подписи

Дата

Подпись

Расшифровка подписи

Зам директора по педиатрии

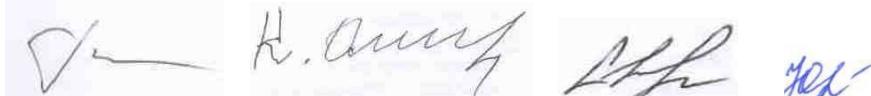
Зав. отделением

Лечащий врач

Приложение № 5

Список разрешенных продуктов, которые можно давать ребенку после ТГСК

Фрукты и ягоды	запеченные яблоко, груша, банан фруктовые пюре промышленного производства для детского питания консервированные персики, абрикосы промышленного изготовления (при диарее – противопоказаны, нельзя)
Овощи	Только термически обработанные Морковь Помидоры без кожуры (снимается перед приготовлением) Картофель Кабачки Капуста брюссельская, брокколи, цветная Баклажаны (без кожуры) Перец сладкий (после приготовления кожица снимается) Тыква Овощные пюре промышленного производства для детского питания
Хлеб и хлебобулочные изделия	только по согласованию с лечащим врачом
Зерновые продукты (каши)	все каши, кроме перловой и пшеничной (плохо перевариваются)
Макаронные изделия	макароны из твердых сортов пшеницы (написано на упаковке)
Масло	Масло растительное и сливочное - только при приготовлении блюд!!!
Мясо и мясопродукты	Мясные консервы промышленного производства для детского питания Кролик, индейка, курица, баранина, говядина, свинина (без кожи и видимого жира, сухожилий)
Рыба	Филе
Яйцо	Сваренное вкрутую (не менее 15-20 мин) Омлет
Напитки	Бутилированная негазированная вода промышленного изготовления (очищенная детская вода или проципченная) в небольших (не более 0,5л) бутылках



	соки осветленные, промышленного производства, пастеризованные для детского питания, в небольших (не более 0,25л) упаковках
Сладости и кондитерские изделия	джем стерилизованный в маленьких упаковках печенье в упаковках, детское, растворимое (типа «Хайнц» и др) выпечка (шарлотка, слойки) леденцы в двойной упаковке – без сахара, (приобретенные в аптеке по типу «Бон пари» и «Зула» и др)
Молочные продукты (если не показана безлактозная диета)	Все молочные продукты - только по согласованию с лечащим врачом!!! Творог (только термически обработанный, в блюдах: сырники, запеканка) Сметана (только термически обработанная, в блюдах) Йогурт, термически обработанный в промышленных условиях (термизированный), со сроком хранения более 45 дней. Маркируется как йогуртный продукт, йогуртный напиток (такие продукты имеют название: например «Йогуртер», «Фругурт», «Эрмигурт» и др.) Детям с 8 месяцев – йогуртные и творожные продукты «Baby Cap», производство «Nestle» и др стерильная продукция Сыр плавленый без специй и наполнителей, порционный в индивидуальной упаковке (например, сливочный «Хохланд» в квадратных упаковках) Молоко коровье, козье стерилизованное (промышленного производства) в небольших (не более 0,25л) упаковках Сливки стерилизованные (10% - 20% жирности) Пресные адаптированные молочные смеси для детского питания, не содержащие бифидо- и лактобактерии
Специализированные лечебные молочные смеси (по назначению врача диетолога)	

Список запрещенных продуктов после ТГСК:

Овощи	Все овощи в сыром виде маринованные овощи лук зеленый-перо пряная зелень (укроп, петрушка, базилик и т.п.) овощная зелень (салат, щавель, шпинат) капуста квашеная
Фрукты и ягоды	сырые фрукты и ягоды - все сухофрукты цитрусовые, гранат, ананас, арбуз, дыня, земляника, малина, ежевика, морошка, клубника, смородина, черноплодная рябина, виноград – даже прошедшие термическую обработку
Зерновые продукты, каши	каши из перловой и пшенной крупы (трудно усваиваются) каши быстрого приготовления (кроме каш для детского питания) все, разогретые повторно
Макаронные изделия	макаронные изделия быстрого приготовления («Доширак», «Ролтон» и т.п.) из мягких сортов пшеницы разогретые повторно
Хлеб и хлебобулочные изделия	изделия, не имеющие герметичную упаковку изделия, содержащие сухофрукты или орехи сухарики «соломка» соленые палочки сушки из магазина на развес
Десерты,	Мороженое

Д. К. Анисимов

кондитерские изделия и другие сладости	Халва Карамель Леденцы Драже Шоколад Восточные сладости Пирожные Мед
Напитки	Вода из непроверенных источников Газированные напитки (включая пепси-колу и кока-колу) Однозначно нельзя чай в пакетиках Травяной и ароматизированный чаи Свежевыжатые, не пастеризованные соки Квас Напитки, хранившиеся открытыми более 1 часа
Молочные продукты	Кисломолочные продукты (творог, кефир, простокваша, ряженка, варенец, ацидофилин, пахта и т.п.) Йогурт со сроком годности менее 45 дней (не термизированный) Сметана термически не обработанная Творог термически не обработанный Творожные изделия (сырки творожные сладкие, сырки глазированные, творожная масса) Сыры натуральные Сыры с плесенью Молоко не стерилизованное, сырое Сливки не стерилизованное; взбитые Кисломолочные адаптированные молочные смеси для детского питания Пресные адаптированные молочные смеси для детского питания с добавлением бифидо - и лактобактерий Все молочные продукты с пометкой «БИО»
Мясо, птица, мясопродукты	Плохо проваренное мясо Фарш промышленного производства Мясные деликатесы холодного и горячего копчения Пельмени, манты промышленного производства Мясные салаты Гусь, утка
Колбасные изделия	Копченые колбасы Сардельки Сосиски
Рыба, рыбопродукты и морепродукты	Рыба сущеная, вяленая Рыба холодного и горячего копчения Рыба в маринадной заливке Суши Рыбные салаты Рыбный фарш промышленного производства Крабовые палочки Моллюски Икра
Яйцо	Сырое Сваренное всмятку Сваренное «в мешочек»

Д. К. Анисимов

	Приготовленное в виде яичницы «глазуни»
Разное	Пряности и все виды специй: черный, красный перец, кориандр, корица, лавровый лист и т.п. Соусы: майонез, кетчуп, горчица, хрен и т.п. ЧИПСЫ Орехи Семечки Бульонные кубики «Быстрая еда»: хот-дог, гамбургер, пицца, беляши, чебуреки, шаурма и т.п. Продукты и блюда из ресторанов «Макдональдс», «Ростикс» и т.п. Корейская кухня Полуфабрикаты любые Маргарин
Блюда	Жареные повторно разогретые

Шкала оценки соматического состояния, 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

Dr. K. am 24. 06.