

Рекомендовано
Экспертным советом
РГП на ПХВ «Республиканский центр
развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «9» июля 2015 года
Протокол № 6

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ОПЕРАТИВНОГО И ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Аутологичная трансплантация костного мозга.

2. Код протокола:

3. Код(ы) МКБ-10:

- С81 Болезнь Ходжкина (лимфогранулематоз)
- С81.0 Лимфоидное преобладание
- С81.1 Нодулярный склероз
- С81.2 Смешанно-клеточный вариант
- С81.3 Лимфоидное истощение
- С81.7 Другие формы болезни Ходжкина
- С81.9 Болезнь Ходжкина неуточненная
- С82 Фолликулярная (нодулярная) неходжкинская лимфома
- С83 Диффузная неходжкинская лимфома
- С83.3 Крупноклеточная (диффузная)
- С83.8 Другие типы диффузных неходжкинских лимфом
- С83.9 Диффузная неходжкинская лимфома неуточненная
- С90 Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования
- С91.5 Т-клеточный лейкоз взрослых
- С92.0 Острый миелоидный лейкоз
- G35 Рассеянный склероз
- K50.0 Болезнь Крона тонкой кишки
- K50.1 Болезнь Крона толстой кишки
- K50.9 Болезнь Крона неуточненная
- K90.0 Целиакия
- M06.9 Ревматоидный артрит неуточненный

М32 Системная красная волчанка
М33.0 Юношеский дерматомиозит
М33.2 Полимиозит
М34 Системный склероз

4. Сокращения, используемые в протоколе

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛаT – аланинаминотрансфераза
АНК – асептический некроз кости
АСаT – аспартатаминотрансфераза
АТГ – Антитимоцитарный иммуноглобулин
аутоТГСК - аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
аутоТКМ – аутологичная трансплантация костного мозга
АЧТВ - Активированное частичное тромбопластиновое время
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
ВБП – вено-окклюзионная болезнь печени
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза
ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
ДВККЛ - диффузная В-крупноклеточная лимфома
ДГА – Диффузный геморрагический альвеолит
ДТ – дисфункция транплантанта
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
ИФА – иммуноферментный анализ
КСФ – колониестимулирующий фактор
КТ – компьютерная томография
КЩС – кислотно-щелочное состояние
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛХ – Лимфома Ходжкина
ММ – множественная миелома
ОАК – общий анализ крови
ОМТ – органы малого таза
ПВ – протромбиновое время
ПКГР – полная клинико-гематологическая ремиссия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СИП – синдром идиопатической пневмонии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКМ – трансплантация костного мозга

ТМА - Тромботическая микроангиопатия
 УЗДГ – ультразвуковая допплерография
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФВ – фракция выброса
 ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
 ХПН – хроническая почечная недостаточность
 ХТ – химиотерапия
 ЧД – частота дыхания
 ЧСС – частота сердечных сокращений
 ЭКГ – электрокардиография
 ЭхоКГ – эхокардиография
 ЯМРТ – ядерно-магнитная резонансная томография
 CD - Cluster of differentiation
 Су – циклофосфамид
 CO – Clinical option
 D – Developmental
 EBMT – The European Group for Blood and Marrow Transplantation
 FISH – флюоресцентная *in situ* гибридизация
 GNR – Generally not recommended
 OS – общая выживаемость
 S – Standard of care
 ТВI – тотальное облучение тела
 Тr – тромбоциты

5. Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: взрослые пациенты.

7. Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, онкологи, трансплантологи, онкологи, гематологи.

Шкала уровней доказательности. [1]

Уровень доказательности	Характеристика исследований, которые легли в основу рекомендаций
A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированных клинических исследований (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых, могут быть

	распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых, могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или +), результаты которых, не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или Неконтролируемое исследование или Мнение экспертов

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение:

Аутологичная трансплантация костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток) – процедура, которая восстанавливает кроветворение после миелотоксического воздействия высоких доз химиопрепаратов или ионизирующего облучения (кондиционирования) с использованием собственных гемопоэтических стволовых клеток пациента, находящегося в состоянии полной клинико-гематологической ремиссии (ПКГР) или не имеющего признаков поражения метастатическим процессом. [1]

9. Классификация:

Выделяют:

- Аутологичную трансплантацию костного мозга;
- Аутологичную трансплантацию периферических стволовых клеток крови.

10. Цель проведения процедуры/вмешательства:

1. Достижение ремиссии
2. Выздоровление (ремиссия продолжительностью более 5 лет)

11. Показания и противопоказания для проведения процедуры/вмешательства:

11.1 Показания для проведения процедуры/вмешательства:

Показания к трансплантации ГСК изложены в рекомендациях ЕВМТв 2009 году[¹]

Классификация показаний для ТКМ с градацией уровней доказательности. (ЕВМТ, 2009) []

Аббревиатура	Описание
Классификация показаний для ТКМ	
S	хорошо обоснованное показание, результаты ТКМ превосходят нетрансплантационные технологии
CO	показание, базирующееся на положительных результатах в небольших когортах пациентов, требуется тщательное сравнение

	соотношения польза/риск с учетом индивидуальных критериев
D	имеется небольшой опыт, требующий продолжения исследований, ТКМ должна проводиться в рамках клинического исследования (рандомизированного многоцентрового или пилотного в центре, специализирующимся на данном показании или варианте ТКМ), включает в себя фундаментально новые направления в лечении некоторых болезней
GNR	результаты обычного лечения удовлетворительные/хорошие, риски ТКМ не оправданы или клинические ситуации крайне неблагоприятного прогноза при которых шанс положительного исхода ТКМ слишком мал, с учетом известные риски для донора при аутоТКМ
Уровни доказательности	
I	по крайней мере, одно хорошо выполненное рандомизированное исследование
II	по крайней мере, одно хорошо спланированное клиническое исследование без рандомизации; когортные или «случай-контроль» аналитические исследования; драматическая эффективность в неконтролируемых исследованиях
III	мнение экспертов, базирующиеся на клиническом опыте; описательные исследования; заключения экспертных комитетов

Показания к проведению ТКМ при множественной миеломе у взрослых.

Высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых считается стандартом лечения для молодых пациентов с ММ (<65-70 лет). В настоящее время ММ является наиболее распространенным показанием для аутоТКМ в США и Европе. (с 387 EBMt). В проспективных рандомизированных исследованиях проведенных французскими (IFM-90 /Attal, NEJM 1996; 335: 91–97), английскими (MRC-7 / Child, NEJM 2003; 348: 1875–1883) и итальянскими (IMMSG/ Palumbo, Blood 2004; 104: 3052–3057) исследовательскими группами, доказаны преимущества высокодозной химиотерапии (из расчета мелфалана 200 мг / м² с последующей аутоТКМ в сравнении со стандартными курсами химиотерапии, в виде увеличения в среднем: общей выживаемости до 55 месяцев и безрецидивной выживаемости до 29,5 месяцев [²]

Диагноз	Аллогенная, донор			Аутологичная
	сиблиング	совместимый неродственный	частично совместимый неродственный и родственный	
Множественная миелома	СО/I	СО/II	GNR/III	S/I

Неходжкинские лимфомы

Показания к проведению ТКМ при диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфоме у взрослых

Первые данные, свидетельствующие о значении высоких доз терапии при ДВКЛ получены из исследования Parma у пациентов с рецидивом из группы промежуточного риска и у пациентов с «high-grade» лимфомой высокой степени злокачественности (которые были более или менее сопоставимы, и сейчас объединены в одну группу под названием ДВКЛ). На основании данных ЕВМТ, высокодозная химиотерапия с последующей аутоТГСК является стандартном терапии только для химиочувствительных рецидивов ДВКЛ [³]

Статус заболевания	Аллогенная, донор			Аутологична я
	сиблиング	совместимый неродственн ый	частично совместимый неродственн ый и родственный	
ПР 1 (промежуточный и высокий риск по IPI)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/I
Химиочувствительный рецидив; ≥ ПР2	CO/II	CO/II	GNR/III	S/I
Рефрактерность	D/II	D/II	GNR/III	GNR/II

Показания к проведению ТКМ при мантийно-клеточной лимфоме у взрослых [⁴][⁵]

Статус заболевания	Аллогенная, донор			Аутологичная
	сиблиング	совместимый неродственный	частично совместимый неродственный и родственный	
ПР 1	CO/II	D/III	GNR/III	S/II
Химиочувствительный рецидив; ≥ ПР2	CO/II	D/II	GNR/III	S/II
Рефрактерность	D/II	D/II	GNR/III	GNR/II

Показания к проведению ТКМ при фолликулярной лимфоме у взрослых.

Длительная выживаемость при фолликулярной лимфоме, как правило, не достигается стандартными режимами химиотерпии. Этот факт привел к исследованию влияния высокодозной химиотерапии с последующий аутоТКМ у пациентов с химиочувствительными рецидивами.

В качестве первой линии терапии при фолликулярной лимфоме аутоТКМ не рекомендовано. Согласно данным рандомизированных исследований и мета-анализу (Аль Khabori др.) общая выживаемость при использовании аутоГСК в качестве инициальной терапии не влияет на общую выживаемость, хотя имеет место незначительное увеличение безрецидивной выживаемости. [⁶][⁷][⁸]

Статус заболевания	Аллогенная, донор			Аутологичная
	сиблинг	совместимый неродственный	частично совместимый неродственный и родственный	
ПР 1 (промежуточный и высокий риск по IPI)	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/I
Химиочувствительный рецидив; ≥ ПР2	CO/II	CO/II	D/III	S/I
Рефрактерность	CO/II	CO/II	D/II	GNR/II

Показания к проведению ТКМ при ЛХ у взрослых.

Использование ауто ГСК в настоящее время считается стандартом лечения больных с рецидивом Лимфомы Ходжкина. По данным исследований, применение ауто-ГСК увеличивает от 30 до 65% долгосрочную безрецидивную выживаемость при рецидивирующей ЛХ. Согласно рекомендациям ЕВМТ, ауто-ТКМ при ЛХ следует проводить в первом рецидиве, даже пациентам из благоприятной группы риска, несмотря на то что современные методы ХТ могут предложить эффективное лечение для пациентов с рецидивирующей или резистентной ЛХ. [⁹][¹⁰]

Статус заболевания	Аллогенная, донор			Аутологичная
	сиблинг	совместимый неродственный	частично совместимый неродственный и родственный	
ПР 1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I
Химиочувствительный рецидив; ≥ ПР2	CO/II	CO/II	CO/II	S/I
Рефрактерность	D/II	D/II	GNR/II	CO/II

Показания к проведению аутоТКМ при ОЛЛ у взрослых

Статус	Аллогенная, донор	Аутологичн

заболевания	сиблинг	совместимый неродственный	частично совместимый неродственный и родственный	ая
ПР 1 (стандартный / промежуточный риск)	D/II	GNR/II	GNR/III	D/III
ПР 1 (высокий риск)	S/II	S/II	CO/II	D/II
ПР 2, рецидив	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
Рецидив или рефрактерность	CO/II	D/II	D/II	GNR/III

АутоТКМ у пациентов с острым лейкозом, которым невозможно проведение аллоТКМ, улучшает безрецидивную выживаемость. В режим кондиционирвоания включались бусульфан 16 мг и циклофосфамид 50 мг/кг, в течение 4х дней. 6% (2) пациентов погибли в результате осложнений, связанных с ТКМ, у 33% (11) зафиксирован рецидив заболевания в течение 8 месяцев после ТКМ, медиана безрецидивной выживаемости составила 54%, период наблюдения 3 года. [¹¹]

Автоиммунные заболевания

Согласно данным ЕВМТ, ретроспективный анализ, включавший 900 пациентов с аутоиммунными заболеваниями после процедуры аутоТГСК показал увеличение общей 5-летней выживаемости до 85%, безрецидивной выживаемости до 43% соответственно.

Статус заболевания	Аллогенная, донор		Аутологичная
	сиблинг	совместимый неродственный	
Рассеянный склероз	D/III	GNR/III	CO/II
Системный склероз	D/III	GNR/III	CO/II
Системная красная волчанка	D/III	GNR/III	CO/II
Болезнь КРОНА	GNR/III	GNR/III	CO/II
Ревматоидный артрит	GNR/III	GNR/III	CO/II
Васкулиты	GNR/III	GNR/III	CO/II
Полимиозит, дерматомиозит	GNR/III	GNR/III	CO/II
Рефрактерный тип 2 целиакии	GNR/III	GNR/III	D/III

Рассеянный склероз.

Показаниями к назначению трансплантации костного мозга при рассеянном склерозе являются: ремиттирующее течение рассеянного склероза с тремя и более обострениями в год, отсутствием результата от проводимой терапии (в т.ч. с применением интерферонов), нарастающее ухудшение состояния с изменениями

двигательных функций. Противопоказания: тяжелые заболевания, значительные изменения функций почек и печени, инфекции [¹²].

11.2. Противопоказания к процедуре/вмешательству: [LuznikProt, KFS]

- Беременность;
- Психические заболевания;
- Неконтролируемые бактериальные, вирусные, грибковые инфекции на фоне адекватной терапии;
- Отсутствие подписанного пациентом, родственниками информированного согласия на проведение аутоТКМ;
- Отсутствие подписанного донором информированного согласия на забор ГСК.

12. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий (отдельно перечислить основные/обязательные и дополнительные обследования, консультации специалистов с указанием цели и показаний):

Исследования проводятся не ранее, чем за 4 недели до госпитализации и/или начала режима кондиционирования.

Перечень обязательных исследований:

- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества ретикулоцитов и тромбоцитов;
- биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, общий билирубин (прямой, непрямой), ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, прокальцитонин, гаптоглобин);
- определение группы крови по системам АВО;
- определение резус-фактора;
- прямая и непрямая пробы Кумбса;
- миелограмма;
- иммунологические исследования методом цитофлуориметрии подсчет CD 34.
- стандартное цитогенетическое исследование;
- исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
- лекарственный мониторинг флуориметрическим методом
- общий анализ мочи;
- коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, фибриноген);
- определение ферритина;
- определение СКФ;
- бактериологическое исследование сред (забора материала из ран, мочи, крови, мокроты и т.д.);
- определение маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, anti-HBs, anti-HBcore), гепатита С (anti-HCV, ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV);
- комплекс серологических реакций на сифилис;
- ЭКГ;
- ЭхоКГ.

Перечень дополнительных исследований:

- ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественная и количественная);
- определение КЩС и газов крови;
- гистологическое исследование биоптата (лимфоузел, гребень подвздошной кости);
- исследование спинномозговой жидкости (при наличии нейролейкоза в анамнезе);
- аспергиллезный антиген;
- для женщин - тест на беременность, экспресс-методом в моче[^];
- рентгенография придаточных пазух носа;
- ортопантомограмма;
- компьютерная томография грудного сегмента, головы;
- ПЭТ/КТ всего тела для пациентов с лимфомой;
- для женщин – УЗИ ОМТ;
- УЗИ органов брюшной полости, селезенки, почек, периферических лимфоузлов;
- ФГДС;
- бронхоскопия;
- колоноскопия;
- УЗДГ сосудов;
- спирография.

[^]результат исследования действителен в течение 7 дней.

Показания для консультации специалистов:

- врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению – установка центрального венозного катетера из периферического доступа (PICC);
- гепатолог – для диагностики и лечения вирусного гепатита;
- гинеколог – беременность, метrorрагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов;
- дерматовенеролог – кожный синдром;
- инфекционист – подозрение на вирусные инфекции;
- кардиолог – неконтролируемая АГ, хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости;
- невропатолог острое нарушение мозгового кровообращения, менингит, энцефалит, нейролейкоз;
- нейрохирург – острое нарушение мозгового кровообращения, дислокационный синдром;
- нефролог (эфферентолог) – почечная недостаточность;
- онколог – подозрение на солидные опухоли;
- оториноларинголог – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- офтальмолог – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаза и придатков;
- проктолог – анальная трещина, парапроктит;
- психиатр – психозы;
- психолог – депрессия, анорексия и т.п.;

- реаниматолог – лечение тяжелого сепсиса, септического шока, синдрома острого легочного повреждения при синдроме дифференцировки и терминальных состояний, установка центральных венозных катетеров.
- ревматолог – синдром Свита;
- торакальный хирург – экссудативный плеврит, пневмоторакс, зигомикоз легких;
- трансфузиолог – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом teste, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;
- уролог – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы;
- фтизиатр – подозрение на туберкулез;
- хирург – хирургические осложнения (инфекционные, геморрагические);
- челюстно-лицевой хирург – инфекционно-воспалительные заболевания зубо-челюстной системы.

13. Требования к проведению процедуры/вмешательства (описываются условия для проведения процедуры/вмешательства):

ТКМ проводится в условиях отделения гематологии или центре, оснащенных в соответствии с требованиями приказа министра здравоохранения РК №750 от 23.12.2013.

Меры безопасности и противоэпидемический режим согласно Санитарным правилам «Санитарно-эпидемиологические требования к объектам здравоохранения», утвержденным постановлением Правительства Республики Казахстан от 17 января 2012 года №87.

Ранние исследования среди пациентов, получающих химиотерапию, предполагали, что защита окружения пациента от инфекционных осложнений, улучшает результаты лечения. Методы противоинфекционной защиты включают в себя – изоляцию пациентов, обеспечение ламинарным потоком палат, профилактическое применение антибактериальных препаратов, соблюдение диеты с исключением продуктов, не прошедших термическую обработку, имеющих риск контаминации микробной флорой.

Рандомизированное исследование исходов лечения с применением данных методов у пациентов с острым лейкозом, проведенное в 1978г, показало снижение частоты фатальных инфекций, повышение частоты достижения полных ремиссий и улучшение общей выживаемости. [¹³] Однако, результаты ранних исследований неоднозначны, так как применение антибактериальных препаратов с профилактической целью, приводит к росту новых бактериальных штаммов устойчивых к антибиотикам. Ретроспективные исследования показали, что использование НЕРА-фильтров снижает риск развития инфекций, вызванных плесневыми грибами рода *Aspergillus*(уровень доказательности А). [^{14, 15, 16, 17}]

Использование режимов пониженной токсичности делает возможным проведение ТКМ в одноместных палатах без НЕРА фильтров и ламинарного потока воздуха и в амбулаторных условиях (уровень доказательности D). [Luznik, ¹⁸]

Нейтропеническим пациентам не рекомендуется соблюдать определенную диету (**уровень доказательности В**). [^{19, 20, 21, 22, 23, 24}]

Таким образом, использование ламинарного потока в палатах для проведения ТКМ остается спорным. Несмотря на доказанное снижение частоты развития инвазивного аспергиллеза легких в настоящее время нет данных об улучшении выживаемости пациентов при проведении ТКМ в палатах, оборудованных НЕРА-фильтрами (**уровень доказательность С**). [²⁵]

14. Требования к подготовке пациента:

- Обследование пациента: ОАК с ретикулоцитами, группа крови, резус-фактор, резус-фенотип, прямая и непрямая пробы Кумбса, миелограмма, исследование спинно-мозговой жидкости (при наличии нейролейкоза в анамнезе), ЛДГ, гаптоглобин, ферритин, аспергиллезный антиген, ИФА на вирусы гепатита В и С, микрореакция, ИФА на ВИЧ, ПЦР на цитомегаловирус, вирусные гепатиты В и С; КТ органов грудной клетки.
- Консультации соответствующих специалистов при наличии хронических очагов инфекций и/или сопутствующих заболеваний, для проведения санации и коррекции терапии при необходимости.
- С пациентом проводится беседа о возможных рисках, осложнениях и исходах, связанных с лечением. Пациент и родственники должны подписать информированное согласие на проведение аутоТКМ.

15. Методика проведения процедуры/вмешательства:

Принципы кондиционирования:

По степени миелотоксического действия в настоящее время режимы кондиционирования разделяют на миелоаблативные, пониженной интенсивности и немиелоабластивные.

При аутоТКМ используют преимущественно миелоаблативные режимы кондиционирования за исключением аутоТКМ при аутоиммунных заболеваниях. У пациентов, которым проводилась лучевая терапия или с высокой суммарной дозой антрациклинов (более 500 мг/м² в пересчете на доксорубицин) рекомендуется использование режимов кондиционирования пониженной интенсивности.

Рабочие определения интенсивности режимов кондиционирования [²⁶]

Режим кондиционирования	Определение
MAC	После кондиционирования в течение 1-3 недель развивается к глубокая панцитопения и миелоабляция. Панцитопения длительная, как правило необратимая, и в большинстве случаев со смертельным исходом, если не происходит приживления ГСК и восстановления кроветворения
NMA	Режим кондиционирования, после которого цитопения не

	глубокая и не продолжительная и кроветворение может восстановиться при отсутствии поддержки ГСК
RIC	Режим, который не может быть отнесен к MAC или RIC

Режимы BeBEAM/BEAM рекомендуется при неходжкинских лимфомах и лимфоме Ходжкина и в настоящее время относится к миелоаблативным (**уровень доказательности D**) [27]

При множественной миеломе основой режим кондиционирования – высокие дозы мелфалана (200 мг/м²).

Особенности кондиционирования при аутоиммунных заболеваниях.

Касательно проведения кондиционирования перед аутоTKM, при аутоиммунных заболеваниях – в настоящее время единых стандартов нет. В целом, при выборе рационального режима кондиционирования нужно придерживаться следующих принципов: [28]

1. применение эскалированных доз, традиционных цитостатических препаратов,
2. использовать максимальную иммуносупрессию без миелоабляции
3. избегать включения в режим кондиционирования препаратов, которые могут привести к травмам уже поврежденных тканей ЦНС
4. избегать повреждения тканеспецифических стволовых клеток, которые могут иметь важное значение в восстановлении ЦНС,
5. минимизировать риск инфекционных осложнений
6. выбранный режим должен оправдывать риск при данном заболевания.

Классические режимы кондиционирования

MAC: BU/Cy (PeterJ. Tutschka)

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-8	Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТКМ
Бусульфан [^]	16 мг/кг/сут	С Д-8 по Д-5, разделить на 4 приема 06 ⁰⁰ , 12 ⁰⁰ , 18 ⁰⁰ , 24 ⁰⁰ , внутрь	++ ++	++ ++	++ ++	++ ++					
Циклофосфан	60 мг/кг/сут	Д-3, Д-2; развести в 500 мл 0,9%NaCl; в/в инфузия, в течение 1 часа, не ранее, чем ч/з 24ч после Bu						+ +	+ +		
Уромитексан	60 мг/кг/сут	Д-3, Д-2, развести в 500 мл 5% глюкозы, в/в инфузия, начать за 1 час до циклофосфана, в течение 24 часов						+ +	+ +		

[^]Бусульфан может быть заменен на бусульфекс в дозе 3,2 мг/кг.

МАС: ВЕАМ[^]

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0/ТКМ
Кармустин	300мг/м ² /сут	Д-7, развести в 500 мл 5% глюкозы, в/в инфузия, в течение 1 часа	+							
Вепезид	150мг/м ² /2р/сут	СД-6 по Д-3; в 10 ⁰⁰ и 22 ⁰⁰ ; развести в 100 мл 0,9%NaCl; в/в инфузия, в течение 1 часа		++	++	++	++			
Цитарабин	200мг/м ² /2р/сут	СД-6 по Д-3; в 9 ⁰⁰ и 21 ⁰⁰ ; развести в 250 мл 0,9%NaCl, в/в инфузия, в течение 1 часа		++	++	++	++			
Мелфалан	140мг/м ² /сут	Д-2; развести в 500 мл 0,9%NaCl; в/в инфузия, в течение 30 минут						+		

[^] При CD20+ в схему кондиционирования добавляется Ритуксимаб в дозе 375 мг/м².

МАС: HD-Mel

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-3	Д-2	Д-1	Д0/ТКМ
Мелфалан	140-200 мг/м ² /сут	Д-3, Д-2; развести в 500 мл 0,9%NaCl; в/в инфузия, в течение 30 минут	+	+		

Другие стандартные режимы кондиционирования

МАС: ВеЕАМ[^]

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-8	Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0/ТКМ
Бендамустин	200мг/м ² /сут	Д-8, Д-7, развести в 500 мл 0,9%NaCl, в/в инфузия, в течение 1 часа	+	+							
Вепезид	150мг/м ² /2р/сут	с Д-6 по Д-3; в 10 ⁰⁰ и 22 ⁰⁰ ; развести в 100 мл 0,9%NaCl; в/в инфузия, в течение 1 часа			++	++	++	++			

Цитарabin	200МГ/М ² / 2р/сут	с Д-6 по Д-3; в 9 ⁰⁰ и 21 ⁰⁰ ; развести в 250 мл 0,9%NaCl, в/в инфузия, в течение 1 часа			++	++	++	++			
Мелфалан	140МГ/М ² / сут	Д-2; развести в 500 мл 0,9%NaCl; в/в инфузия, в течение 30 минут								+	

[^] При CD20+ в схему кондиционирования добавляется Ритуксимаб в дозе 375 мг/м².

RIC: Flu/Mel

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0/ТКМ
Флударабин	30МГ/М ² /сут	С Д-6 по Д-2, развести в 250 мл 5% глюкозы, в/в инфузия, в течение 30 мин	+	+	+	+	+		
Мелфалан	140МГ/М ² /сут	Д-2; развести в 500 мл 0,9%NaCl; в/в инфузия, в течение 30 минут						+	

RIC: Treo 48 г/м² (рассеянный склероз)

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0/ТКМ
Треосульфан	16г/м ² /сут	С Д-4 по Д-2; развести в 1000 мл 0,9%NaCl, в/в инфузия, в течение 1 часа	+	+	+		

Другие альтернативные режимы кондиционирования

RIC: BFR(для неходжкинских лимфом)²⁹

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-1 3	Д-12 Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТКМ	Д+1
Ритуксимаб	375 мг/ м ² /сут	Д-13, развести в 500 мл 0,9%NaCl, в/в инфузия, 50 мг/ч с постепенным увеличением на 50 мг/ч каждые 30 мин (максимально 400 мг/ч)		+								
Ритуксимаб	1000МГ/ М ² /сут	Д-6 и Д+1, развести в 500 мл 0,9%NaCl, в/в инфузия,								+		+

		50 мг/ч с постепенным увеличением на 50 мг/ч каждые 30 мин (максимально 400 мг/ч)										
Флударабин	30мг/м ² /сут	С Д-5 по Д-3, развести в 250 мл 5% глюкозы, в/в инфузия, в течение 30 мин			+	+	+					
Бендамустин	70 мг/м ² /2р/сут [^]	С Д-5 по Д-3, развести в 500 мл 0,9%NaCl, в/в инфузия, в течение 1 часа			+	+	+					

[^]Доза бендамустина может варьироваться: 70, 90, 110 или 130 мг/м²/сут, в зависимости от степени токсичности.

МАС: Be/Mel(для множественной миеломы)³⁰

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-3	Д-2	Д-1	Д0/ТКМ
Бендамустин	125 мг/м ² /2р/сут [^]	Д-3, развести в 500 мл 0,9%NaCl, в/в инфузия, в течение 1 часа		+		
Бендамустин	100 мг/м ² /2р/сут [^]	Д-1, развести в 500 мл 0,9%NaCl, в/в инфузия, в течение 1 часа			+	
Мелфалан	100мг/м ² /сут	Д-3 и Д-2; развести в 500 мл 0,9%NaCl; в/в инфузия, в течение 30 минут	+	+		

МАС: dexaBEAM[^](для неходжкинских лимфом и лимфомы Ходжкина)³¹

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0/ТКМ
Карmustин	300мг/м ² /сут	Д-7, развести в 500 мл 5% глюкозы, в/в инфузия, в течение 1 часа	+							
Вепезид	150мг/м ² /2р/сут	СД-6 по Д-3; в 10 ⁰⁰ и 22 ⁰⁰ ; развести в 100 мл 0,9%NaCl; в/в инфузия, в течение 1 часа		++	++	++	++			
Цитарабин	200мг/м ² /2р/сут	СД-6 по Д-3; в 9 ⁰⁰ и 21 ⁰⁰ ; развести в 250 мл 0,9%NaCl, в/в инфузия, в течение 1 часа		++	++	++	++			
Дексаметазон	12 мг/2р/сут	СД-6 по Д-3; в 8 ⁰⁰ и 20 ⁰⁰ ; развести в 250 мл		++	++	++	++			

		0,9%NaCl, в/в инфузия, в течение 1 часа									
Мелфалан	140мг/м ² /сут	Д-2; развести в 500 мл 0,9%NaCl; в/в инфузия, в течение 30 минут							+		

[^] При CD20+ в схему кондиционирования добавляется Ритуксимаб в дозе 375 мг/м².

Выбор источника ГСК

Для проведения аутоТКМ в качестве источника ГСК может использоваться костный мозг, периферические ГСК или их комбинация, собранных у самого пациента, находящегося в состоянии полной клинико-гематологической ремиссии (ПКГР) (**уровень доказательности В**). [³²]

Наиболее распространен путь получения стволовых клеток из периферической крови, т.к он является наиболее простым и наименее травматичным для больного. Так как количество стволовых гемопоэтических клеток в периферической крови незначительно, необходима специальная стимуляция, позволяющая увеличить их массу в периферической крови. Для этого используют циклофосфан и колониестимулирующие факторы (КСФ) или только КСФ.

После стимуляции стволовые клетки крови собирают с помощью сепаратора. При ММ предпочтительным источником аутоГСК являются клетки периферической крови, так проведение миелоэксфузии у данной группы пациентов связано с высокой травматичностью (остеолитические изменения в костях).

Аспирация костного мозга производится под эндотрахеальным наркозом из задних гребней подвздошной кости. Для этого используют удлиненные иглы типа иглы Кассирского и шприцы объемом 20 см³, содержащие гепарин. Во избежание значительного разведения периферической кровью из каждого прокола кости аспирируют не более 5-6 мл костномозговой взвеси, которую фильтруют и помещают в специальные контейнеры. В каждом контейнере подсчитывают количество ядросодержащих клеток. Для восстановления кроветворения при АутоТКМ требуется получить не менее $1,5 \times 10^6$ ядросодержащих клеток на кг массы тела реципиента.

Аутологичный костный мозг может быть очищен от примеси злокачественных клеток с использованием цитостатиков

Для сохранения жизнеспособного костного мозга перед АутоТКМ (между аспирацией и инфузией клеток проходит от 2-3 недель до нескольких лет) после фракционирования его консервируют в жидком азоте под защитой криопротектора (чаще всего - диметилсульфоксида). Хранение замороженных клеток осуществляется при -196 гр.С в жидком азоте.

Трансплантация ГСК

Требования к клеточности трансплантата

В качестве источника ГСК может использоваться:

1. нативный (ВМ) или праймированный (G-ВМ) костный мозг;
2. периферическая кровь после мобилизации (G-PB);
3. их сочетание (ВМ+G-PB, G-ВМ+G-PB) – микст-трансплантат.

Конечная доза CD34+ клеток в трансплантате менее 1×10^6 клеток/кг массы тела реципиента расценивается как плохая мобилизация. [^{33, 34}]

Наиболее значимым фактором, который влияет на успех мобилизации является возраст: увеличение возраста на 1 год снижает шанс успешной мобилизации на 5,6%. []

Оптимальная доза аутоГСК составляет $2,0-3,0 \times 10^6$ клеток/кг массы тела реципиента (**уровень доказательности D**). [^{35, 36, 37, 38}]

Процедура инфузии ГСК

Инфузия ГСК проводится в день 0. При использовании микст-аутотрансплантата (периферические и костно-мозговые ГСК) возможно проведение инфузии ГСК в разные дни (например, Д0 и Д+1 или Д0 и Д+7).

Размораживание криоконсервированных ГСК проводят на водяной бане непосредственно перед введением при температуре 37-38 °C.

Перед инфузией ГСК в основной ход центрального венозного катетера проводится премедикация:

- Преднизолон (или метилпреднизолон) 1 мг/кг внутривенно или дексаметазон 4 мг внутривенно;
- Ондансетрон 8-16 мг внутривенно;
- При эмоциональной лабильности пациента – диазепам 10 мг внутривенно, медленно.

При использовании криоконсервированных ГСК всем пациентам проводят ингаляцию увлажненного кислорода через носовые катетеры или лицевую маску.

В процессе инфузии пациента наблюдает реаниматолог, мониторируются АД, диурез, ЭКГ, насыщения артериальной крови кислородом, температура. Первая порция мочи после процедуры направляется на общеклиническое исследование.

В случае выявления эритроцитурии, клинических признаках гемолиза (боли в поясничной области, животе, озноб, олигурия, анурия) дополнительно проводится исследование уровня креатинина, мочевины, ЛДГ, электролитов, гаптоглобина, прямой и непрямой пробы Кумбса.

Трансфузионная поддержка.

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения режима кондиционирования – принимаются во внимание прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

a) Эритроцитарная взвесь/масса (уровень доказательности D).

- в отношении эритроцитарной взвеси/массы необходим подбор по группе крови и резус-фактору;
- в отношении пациентов, с множественными трансфузиями в анамнезе, целесообразно проводить подбор по следующим антигенам: Kell, Duffy, Kidd, MNSSs;
- непосредственно перед трансфузией эритроцитарной взвеси/массы, необходимо проведение пробы на совместимость стандартными сыворотками;
- пороговые показатели, при которых рассматривается необходимость трансфузии эритроцитарной взвеси/массы: Hb<80 г/мл, Ht<25%;
- расчет необходимого объема эритроцитарной взвеси/массы определяется по следующей формуле: Hb (г/дл) x4 x вес реципиента (кг).

b) Концентрат тромбоцитов (уровень доказательности D).

- Концентрат тромбоцитов необходимо подбирать по группе крови и резус-фактору;
- трансфузия концентрата тромбоцитов с целью профилактики кровотечения, проводится при уровне $Tr < 10$ тыс кл/мкл;
- пациентам с фебрильной лихорадкой, кровоточивостью слизистых оболочек, рекомендуется проводить трансфузию концентрата тромбоцитов при уровне $Tr < 20$ тыс кл/мкл;
- при планировании пациенту инвазивного вмешательства, рекомендуется проводить трансфузию концентрата тромбоцитов при уровне $Tr < 50$ тыс кл/мкл;
- пациентам с тромботической тромбоцитопенической пурпурой трансфузии концентрата тромбоцитов противопоказаны;
- терапевтическая доза тромбоцитов, рекомендуемая взрослым: 3×10^{11} кл/л в объеме 200-300 мл;

Оценка эффективности трансфузии:

- остановка кровотечения;
- определение уровня тромбоцитов на следующий день – стойкий уровень $Tr < 20$ тыс кл/мкл свидетельствует о рефрактерности к трансфузиям;
- при исключении всех причин тромбоцитопении, необходимо провести тест на наличие антилейкоцитарных антител;

c) Свежезамороженная плазма (уровень доказательности D).

- объем СЗП для трансфузии равен 10-15 мл/кг;
- показания для трансфузии СЗП:
 - а) тяжелые заболевания печени, вызывающих значительные дефекты факторов свертывания;
 - б) тяжелый ДВС синдром;
 - с) плазмаферез;
 - д) массивные кровотечения и кровоизлияния, развившиеся вследствие коагулопатии.

Оценка эффективности:

- проводится контроль ПВ и АЧТВ – скорость должна снизиться в >1,5 раза в сравнении с контрольным исследованием;
- при ДВС синдроме уровень фибриногена должен увеличиться >100 мг/дл.

Профилактика инфекционных осложнений.

Профилактика бактериальных инфекций.

В качестве антибактериальной профилактики (АП) у взрослых пациентов с ожидаемой нейтропенией >7 дней, применяются фторхинолоны. АП начинают со дня инфузии ГСК и продолжают до восстановления нейтрофилов или начала лечения фебрильной нейтропении (**уровень доказательности В**). [^{39, 40, 41}]

Рекомендуемые препараты:

- 1) Ципрофлоксацин 500 мг х2 р/сут;
- 2) Левофлоксацин 500 мг/сут;
- 3) Азитромицин 250 мг/сут. [Guidelines]

Использование системных антибиотиков в качестве профилактики привело к снижению частоты фебрильных эпизодов, микробиологических высыпаний и бактериемии, без существенного влияния на смертность связанную с инфекционными осложнениями (**уровень доказательности А**).[⁴²]

Использование Г-КСФ может сократить период нейтропении, и, как следствие, снизить риск инфекционных осложнений, однако доказанного снижения смертности данные препараты не оказывают. Г-КСФ не оказывают влияния на общую выживаемость и не снижают смертность (**уровень доказательности С**).[^{43, 44}]

Применение внутривенного иммуноглобулина (IVIG) для профилактики бактериальных инфекций может рассматриваться у пациентов с выраженной гипогаммаглобулинемией (IgG<4000 мг/л). Доза IVIG 500 мг/кг/нед [Guidelines]

Профилактическое применение IVIG не показано пациентам после ТКМ (**уровень доказательности А**).[⁴⁵]

Профилактика вирусных инфекций.

Профилактика инфекции, вызванной вирусами герпес-группы.

Все серопозитивные реципиенты нуждаются в профилактическом назначении противовирусных препаратов:

- Ацикловир 400-800 мг х2 р/сут, внутрь или 250 мг/м² х2 р/сут, в/в (**уровень доказательности С**). [⁴⁶]
- Валацикловир 500 мг, 1-2 р/сут, внутрь (**уровень доказательности С**). [⁴⁷]

Профилактика микозов.

a) Профилактика дрожжевых микозов.

Флуконазол считается препаратом выбора для профилактики инвазивного кандидоза у реципиентов после аллогенной ТКМ. Прием препарата начинают с

первого дня или сразу после завершения кондиционирования (**уровень доказательности А**) [48, 49]. Низкие дозы флуконазола имеет низкую эффективность, поэтому, применение дозы ниже, чем 200 мг не рекомендуется (**уровень доказательности D**). Оптимальная продолжительность профилактики флуконазолом специфически не определена. Ретроспективный анализ рандомизированных клинических испытаний показал, что прием флуконазола до 75 дня после трансплантации не снизил частоту развития инвазивного кандидоза [50].

Флуконазол не эффективен в отношении *Candida krusei* и имеет низкую активность против *C. Glabrata*. [51] Кроме того, использование флуконазола для профилактики может привести к появлению азол-устойчивых видов *Candida* (главным образом *C. glabrata* и *C. krusei*). В связи с чем, флуконазол не рекомендуется для профилактики данных инфекций (**уровень доказательности D**). [52]

Микаfungин является альтернативным препаратом для профилактики микозов. Эффективность данного препарата сопоставима с флуконазолом (**уровень доказательности С**) [53]. Использование микаfungина в качестве профилактического средства ограничено необходимостью внутривенной инфузии и стоимостью.

Итраконазол пероральный раствор, эффективен для профилактики инвазивных микозов, но использование этого препарата ограничивается плохой переносимостью и токсичностью (**уровень доказательности С**) [54, 55].

Эффективность позаконазола в качестве профилактики инвазивных микозов не изучена. Также, пациенты нуждаются в дополнительной профилактике микозов, вызываемых грибами рода *Candida*. Но при необходимости (например, в связи с наличием РТПХ), возможно сочетание вориконазола (**уровень доказательности В**) [56] и позаконазола (**уровень доказательности В**) [57].

Пероральные противогрибковые препараты (амфотерицина В, нистатин, клотrimазол в виде суспензий и пастилок) уменьшают поверхностную колонизацию и предотвращают локальный кандидоз слизистых оболочек, но не влияют на частоту инвазивного кандидоза. [Guidline]

b) Профилактика плесневых микозов.

Применение перорального раствора циклодекстрина и внутривенной формы итраконазола, имеют доказанную эффективность в отношении предотвращения плесневых микозов (**уровень доказательности В**). Однако вследствие плохой переносимости и токсичности пероральной формы препарата, развития побочных эффектов со стороны ЖКТ, прием препарата приходилось отменять в ≈25% случаев [58, 59, 60].

Эхинокандины эффективны в отношении плесневых микозов (**уровень доказательности D**), однако встречаются случаи развития инвазивных инфекций во время применения препаратов данной группы [61].

Флуконазол не обладает активностью против плесневых микозов [62].

Применение липосомального амфотерицина в виде ингаляций приводит к снижению частоты инвазивного аспергиллеза легких (**уровень доказательности С**) [63]. Тем не менее, введение препарата прерывалось вследствие развития побочных эффектов (в частности – приступы изнуряющего кашля). Оптимальная доза аэрозоля в

настоящее время не определена. Таким образом, для оценки эффективности амфотерицина В необходимы дальнейшие исследования.

с) Препараты, применяемые для профилактики инвазивных микозов [Guideline]:

- Флуконазол 400 мг/сут, внутрь или в/в;
- Итраконазол 200 мг х2 р/сут, внутрь (пероральный раствор);
- Микаfungин 50 мг/сут, в/в;
- Вориконазол 4 мг/кг х2 р/сут, в/в или 200 мг х2 р/сут, внутрь;
- Позаконазол 200 мг х3 р/сут, внутрь (пероральный раствор).

Профилактика пневмоцистной пневмонии.

Доказанной эффективностью в отношении пневмоцистной пневмонии обладает Триметоприм/сульфаметоксазол(уровень доказательности С). [⁶⁴] В качестве профилактики триметоприм/сульфаметоксазол применяют в дозе 960 мг/сут, от 2 до 7 раз в неделю. Длительность применения препарата – 6 месяцев после ТКМ, при необходимости продолжения иммуносупрессивной терапии, длительность применения можно увеличивать. [⁶⁵]

Ранние осложнения.

Высокие дозы химиопрепаратов и ионизирующего облучения, применяемые в режиме кондиционирования, оказывают влияние на все органы и ткани реципиента, вызывая ранние и поздние (вторичные) осложнения.

Существует ряд осложнений, инициирующим фактором которых, является повреждение эндотелия, вследствие воздействия химиопрепаратов и/или ионизирующего облучения. Данные осложнения развиваются в течение 30 – 60 дней после проведения ТКМ, имеют клинические особенности, но четкие диагностические критерии отсутствуют. Ниже приведены синдромы, имеющие наиболее четкие критерии и описание.

Геморрагический цистит.

Это тяжелое осложнение раннего посттрансплантационного периода, ассоциированное с инфекционными заболеваниями и/или применением высоких доз Су (частота встречаемости 5-25%). [⁶⁶]

Основным клиническим проявлением геморрагического цистита является гематурия, которая может протекать бессимптомно или с выраженной симптоматикой.

Оценка степени гематурии:

- a) I степень – обнаружение эритроцитов только при микроскопическом исследовании;
- b) II степень – обнаружение эритроцитов при микроскопической оценке;
- c) III степень – образование сгустков, без задержки мочи;
- d) IV степень – задержка мочи, вследствие обтурации мочевыводящих путей сгустками, требующая хирургического вмешательства.

С целью предупреждения геморрагического цистита, при включении высоких доз Су в режим кондиционирования и необходимо использовать урометиксан, в дозе, эквивалентной Су, в виде 24-часовой инфузии. Введение урометиксана должно быть начато за 1 час до инфузии Су.

Лечение геморрагического цистита, включает в себя:

- a) адекватная гидратация – 3 л/м²/сут, в сочетании с интенсивной поддержкой концентратом тромбоцитов. Применение прокоагулянтов противопоказано, так как, они способствуют образованию сгустков в мочевом пузыре (**уровень доказательности D**);
- b) непрерывное орошение мочевого пузыря физиологическим раствором (трансуретрально)(**уровень доказательности D**);
- c) при неэффективности вышеуказанных мер, можно использовать селективную эмболизацию артерий мочевого пузыря, катетеризацию обоих мочеточников, с выключением мочевого пузыря, и, в крайнем случае, цистэктомию(**уровень доказательности D**).

Веноокклюзионная болезнь печени.

Этот термин используется для обозначения симптомов, возникающих в ранние сроки после ТКМ, как следствие проявления гепатотоксического действия препаратов, использующихся в режиме кондиционирования. Характеризуется желтухой, задержкой жидкости, умеренной гепатомегалией, проявляющиеся в первые 35-40 дней после ТКМ[^{67, 68, 69, 70}].

a) **Патогенез.** Метаболизм некоторых препаратов происходит в печени, посредством ферментативной системы цитохрома Р450, которая производит отдельные токсичные метаболиты. Эти метаболиты инактивируются и выводятся с помощью глутатиона. При применении некоторых химиопрепаратов (бусульфан, карmustин, мелфалан и т.д.) и/или ионизирующего облучения, активность глутатиона значительно снижается, вследствие чего, происходит накопление токсичных метаболитов, повреждающих эндотелий сосудов печени (преимущественно, в области центральной вены ацинуса).

b) **Клинические особенности.**

- Классическая веноокклюзионная болезнь печени. Развивается в период от 1 до 21 дня после завершения режима кондиционирования. Клинически проявляется желтухой (в 100% случаев), болью и чувством тяжести в правом подреберье, отеком и асцитом [Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hematopoietic cell transplantation. Eur J Haematol 2000; 64: 281–291].
- Поздняя веноокклюзионная болезнь печени. Имеет такие же клинические проявления, как и классическая, но развивается в более поздние сроки.
- Веноокклюзионная болезнь печени с полиорганной недостаточностью. Клинические проявления классической ВБП сочетаются с тромбоцитопенией (часто развивается рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов), плевритом, легочными инфильтратами, с развитием почечной, сердечной и легочной недостаточности, энцефалопатии и комы. [Coppell JA, Richardson PG,

SoifferRetal. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: Incidence, clinical course, and outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 157–168. Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L et al. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. Bone Marrow Transplant 2011 Jun 24.]

- c) **Частота развития ВБП** варьирует от 3% до 54%. В единственном опубликованном проспективном многоцентровом исследовании, ВБП зафиксирована в 8% случаях при аллоТГСК и в 3% случаях при аутоТГСК [CarrerasE, BertzH, ArceseWetal.Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: A prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 1998; 92: 3599–3604.]
- d) **Факторы риска развития ВБП**[Carreras E. Veno-occlusive disease Eur J Haematol 2000; 64: 281–291.Coppell JA, Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 157–168.Carreras E, Díaz-Beyá M.Bone Marrow Transplant 2011 Jun 24.⁷¹].

Фактор риска	Низкий риск<Высокий риск
Тип трансплантации	Сингенная/аутологичная<Аллогенная
Тип донора	Сиблиング<Другой родственный донор < Неродственный
HLA-совместимость	Полная совместимость < Неполная совместимость
Источник ГСК	Периферическая кровь < Костный мозг
Деплеция Т-клеток	С деплецией< Без деплеции
Статус заболевания	Ремиссия < Отсутствие ремиссии
Возраст	Молодой < Пожилой
Пол	Мужчины < Женщины
Индекс Карновского	100-90 < менее 90
Уровень трансамина до ТКМ	Нормальный < Повышенный
Количество ТКМ	Первая < Вторая
Предшествующее облучение печени	Нет< Да
Состояние паренхимы печени	Фиброз < Цирроз/инфилтратия
ЦМВ-статус	Отрицательный < Положительный
Лихорадка во время проведения кондиционирования	Отсутствие < Наличие

- e) **Диагностика.** Как и любой синдром, диагноз ВБП должен быть установлен на основании клинических проявлений. Существует 2 варианта критериев:
 - Критерии Сиэтла. Развитие ВБП в первые 20 дней после ТГСК, наличие двух или более факторов из перечисленных: повышение билирубина >34 ммоль/л; гепатомегалия или боль в правом подреберье; увеличение веса (более 2% от начального веса).
 - Критерии Балтимора. Развитие ВБП в первые 21 день после ТГСК, повышение билирубина >34 ммоль/л, а также два или более фактора из следующих: боль в

правом подреберье, гепатомегалия, асцит или увеличение веса (> 5% начальной массы).

Исследования, используемые для подтверждения диагноза:

- Определение печеночного венозного градиента давления. Определяется через яремную или бедренную вену. Печеночный венозный градиент давления ≥ 10 мм.рт.ст. позволяет установить диагноз ВБП. Тем не менее, нормальный уровень ПВГД не исключает данный диагноз.
- Биопсия печени. Гистологические изменения паренхимы печени – сужение просвета мелких внутрипеченочных вен концентрической формы, без тромбозов. Также можно наблюдать другие менее специфичные нарушения, например эксцентричное сужение просвета венул, флебосклероз, синусоидальной фиброз или некроз гепатоцитов. С учетом локального характера изменений паренхимы печени при ВБП, нормальная гистологическая картина при биопсии, не исключает этот диагноз.
- УЗИ. Возможны разнообразные изменения, например, утолщение стенки желчного пузыря, асцит, гепатомегалия, ослабление скорости кровотока или обратный кровоток в портальной вене, но все эти изменения неспецифичны.
- Биологические исследования. У пациентов с ВБП отмечается увеличение уровня ингибитора активатора плазминогена (PAI)-1, фактора Виллебранда, тромбомодулина, Е-селектина, ICAM(intercellular adhesion molecule), тип III амино пропептид коллагена и гиалуроновой кислоты. Однако все эти исследования малополезны в диагностике ВБП[Carreras E. Veno-occlusive Eur J Haematol 2000; 64: 281–291].

f) **Дифференциальный диагноз.**

Диагноз ВБП устанавливается при исключении всех возможных причин, приводящих к развитию схожей клиники:

- инфекции (септический холангит, грибковые инфекции и вирусный гепатит);
- иммунная дисфункция (может привести к развитию РТПХ печени или аутоиммунного гепатита);
- лекарственная токсичность (гепатотоксичностью обладает множество препаратов, в частности – CsA, азолы, метотрексат, гестагены, триметопrimа сульфаметоксазол и другие);
- снижение венозного оттока (может привести к увеличению объема печени, констриктивному перикардиту, застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности);
- другие причины (панкреатический асцит, хилезный асцит или инфильтрация печени).

g) **Профилактика ВБП** [Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. Eur J Haematol 2000; 64: 281–291. + дефибротид].

- при развитии острого гепатита, если есть возможность, отсрочить проведение ТКМ;
- у пациентов с высоким риском развития ВБП, предпочтительно использовать RIC режим кондиционирования (частота развития ВБП <2%)[Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L et al. The incidence Bone Marrow Transplant 2011 Jun 24.];

- гепарин натрия: 100 МЕ/кг/сут в виде продленной инфузии; (уровень доказательности D) [HoVT, RevtaC, RichardsonPG. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Update on defibrotide and other current investigational therapies. Bone Marrow Transplant 2008; 41: 229–237.]
 - простагландин Е1: 0,3 нг/кг/ч в виде продленной инфузии. Также рекомендуется сочетать с гепарином; (уровень доказательности D)
 - урсодезоксихолиевая кислота: 600-900 мг/сут, внутрь. 4 рандомизированных исследования и 2 контролируемых исследования показали снижение частоты ВБП; (уровень доказательности В) [⁷²]
 - низкомолекулярные гепарины: эноксапарин 40 мг/сут или фраксипарин 5000 ЕД/сут; (уровень доказательности D) [HoVT, RevtaC, RichardsonPG. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Update on defibrotide and other current investigational therapies. Bone Marrow Transplant 2008; 41: 229–237.]
 - дефибротид: только одно рандомизированное исследование у детей показало редукцию частоты ВБП при использовании дефибротида (уровень доказательности С)[⁷³].
- e) Лечение. [Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. Eur J Haematol 2000; 64: 281–291. Coppell JA, Richardson PG. Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16: 157–168. ⁷⁴]

Первая линия терапии:

- 1) Симптоматическая(уровень доказательности D):
 - Ограничение приема жестких диуретиков;
 - Поддержка почечной перфузии: альбумин, плазма, трансфузии компонентов крови (гематокрит >30).
- 2) Специфическая:
 - Дефибротид: 6,25 мг/кг, в/в, 2х-часовая инфузия, каждые 6 часов, в течение 14 дней; (уровень доказательности В)[⁷⁵]
 - Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена: 0,05 мг/кг/час, в течение 4х часов (не более 10 мг/сутки), 2 – 4 дня. Обычно комбинируется с гепарином натрия 20 ЕД/кг, болюсно (не более 1000 ЕД), далее 150 ЕД/кг/сут в виде продленной инфузии, в течение 10 дней(уровень доказательности D).

Другие методы терапии(уровень доказательности D):

- 1) Симптоматическая:
 - Анальгезия;
 - Парацентез/торакоцентез;
 - Гемодиализ/гемофильтрация;
 - ИВЛ.
- 2) Специфическая:
 - Наложение трансвенозного внутрипеченочного портосистемного шунта;
 - Трансплантация печени.

Синдром приживления/Синдром предприживления.

Синдром системной повышенной проницаемости капилляров (болезнь Кларкsona) впервые описан в 1960г. Характеризуется, как тяжелое системное заболевание, обусловленное повышенной проницаемостью капилляров, с постоянно повторяющимися эпизодами гипотензии, отека, гиповолемии и гипоальбуминемии при отсутствии альбуминурии, с развитием гиповолемического шока. Также возможно обнаружение моноклональной гаммапатии, что не является диагностическим критерием, но подтверждает диагноз. Это довольно редкое заболевание, с момента первого описания, количество зафиксированных случаев не превышает 150. Данный синдром обусловлен поражением капилляров неизвестной этиологии, болеют, как правило, люди среднего возраста. Рассматривается несколько физио-патологических гипотез: иммунновоспалительный механизм поражения капилляров или повреждение эндотелия капилляров вследствие моноклональной гаммапатии. Системного лечения не разработано, применяется симптоматическая и профилактическая терапия. В клинике Мейо в период с 1 ноября 1981г по 30 апреля 2008г проведено клиническое исследование, в которое было включено 34 пациента с диагнозом болезнь Кларкsona, 25 из них полностью соответствовали критериям данного заболевания. Медиана возраста составила 44 года, медиана выживаемости 4,9 лет, медиана периода времени от появления первых симптомов заболевания до установки диагноза 1,1 г. Развитие рабдомиолиза зафиксировано у 9 пациентов (36%), моноклональная гаммапатия IgG-к типа – у 19 пациентов (76%). Ответ на различные виды терапии достигнут у 76%, полная ремиссия (>2 лет) достигнута у 24% пациентов. [⁷⁶, ⁷⁷]

Cahill RA, Spitzer TR и др. в 1996г опубликовали описание развития схожего синдрома при трансплантации костного мозга. Проведен ретроспективный анализ 55 ТКМ (аллогенная и аутологичная), у 29 (53%) реципиентов зафиксировано развитие некардиогенного отека легких, частота развития при аллогенной и аутологичной ТКМ была сопоставима. Отек легких сопровождался с печеночной дисфункцией в 28 случаях, с почечной дисфункцией – в 22, с нарушениями со стороны центральной нервной системы – в 17. Также отмечалась строгая корреляция между развитием этих симптомов и приживлением. Это подтверждает, что манифестация первых симптомов синдрома системной повышенной проницаемости капилляров развивается при ТКМ и связана с появлением циркулирующих лейкоцитов. [⁷⁸]

TR Spitzer в 2001г описал ряд случаев развития синдрома системной повышенной проницаемости капилляров, связанных с восстановлением нейтрофилов у реципиентов после ТКМ. Данные клинические проявления были названы «синдромом приживления» или «синдромом капиллярной утечки». Клинические проявления данного синдрома при аутологичной и аллогенной ТКМ одинаковы: лихорадка выше 39°C, эритематозная сыпь, задержка жидкости, отеки, прибавка веса (>3%), интерстициальная инфильтрация легких, гипоксия, некардиогенный отек легких. У реципиентов после аллогенной ТКМ ее довольно сложно отдифференцировать от ранней РТПХ.

Патофизиологический механизм ее многофакторный, может включать в себя взаимодействие между Т-клетками, моноцитами и другими эффекторными клетками с активацией системы комплемента, продукцией и высвобождением провоспалительных цитокинов.

ЛечениеEs заключается в применении ГКС 1мг/кг х2 р/сут (**уровень доказательности D**). В данном исследовании, у пациентов получавших ГКС редукция симптомов наблюдалась в течение 1-3 суток. Сопроводительная терапия должна включать антибактериальную профилактику, в связи с выраженным иммунодефицитом. Петлевые диуретики необходимо использовать с осторожностью, так как, в связи с обеднением кровеносного русла, возможно нарушение перфузии почек.

Также TR Spitzer предложил клинические критерии Es:

Большие критерии:

- лихорадка $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$, неинфекционной этиологии;
- эритематозная сыпь, покрывающая $>25\%$ поверхности тела, неаллергической этиологии;
- некардиогенный отек легких, проявляющийся диффузными легочными инфильтратами и развитием гипоксии.

Малые критерии:

- нарушение функции печени (повышение общего билирубина ≥ 2 мг/дл, печеночных трансаминаз ≥ 2 норм);
- почечная недостаточность (увеличение креатинина ≥ 2 раза от исходного уровня);
- увеличение веса $\geq 2,5\%$ от исходного;
- транзиторная энцефалопатия, несвязанная с другими причинами.

Диагноз ES устанавливается при наличии всех трех основных критериев или двух основных критериев и одного или нескольких малых критериев. Также ES должно сопровождаться приживлением в течение 96 часов (количество нейтрофилов $> 500 / \text{мл}$ в течение 2 дней подряд).^[79]

Young-Holleidr., в 2008г описали серию случаев развития синдрома подобного Es, сопровождающегося ранним приживлением. Данный синдром назван синдромом «предприживления» (pEs), единственное отличие pEs от Es – время развития, pEs проявляется в течение 4-15 дней до приживления, Es – во время восстановления лейкоцитов. Все случаи проявления pEs зафиксированы у реципиентов после аллогенной ТКМ. Четких клинических критериев не выделяется. Большая часть пациентов полностью восстановилась в ответ на терапию ГКС. Однако описаны примеры летальных исходов при развитии резистентности к ГКС.^[80]

Lawrence Changi др. в 2014г опубликован анализ случаев Es, который показал, что исходы ТКМ при развитии Es значительно хуже. Среди 927 пациентов Es зафиксировано у 119. В данной группе отмечалась более высокая частота острой РТПХ II-IV(75% vs 34%) и NRM (38% vs 19%); низкая OS (38% vs 54%), период наблюдения составил 2 года. ^[81]

На сегодняшний день нет четких критериев, разграничающих pEs и Es. Известно, что данные синдромы имеют одинаковую клиническую картину, единый патофизиологический механизм и в обоих случаях, отмечается хороший эффект при применении ГКС. Отличительной чертой данных синдромов является время развития. Однако, данного фактора недостаточно, для того, чтобы выделять их в различные

самостоятельные структуры. В связи с чем, в данном контексте, мы рассматриваем pEsEs, как единый синдром.

Диффузный геморрагический альвеолит.

Систематическое использование бронхоскопии и анализ бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) для обследования пациентов, позволило от дифференцировать ДГА от синдрома идиопатической пневмонии. [⁸²Majhail NS, Parks K, Defor TE, Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12: 1038–1046.]

- a) Патогенез – в основе развития ДГА лежит разрыв альвеолярно-капиллярной базальной мембранны во время кондиционирования, и проявляется во время восстановления нейтрофилов при приживлении костного мозга. Гистологическая картина пораженных артерий очень схожа с изменениями в венах при ВБП. [⁸³]
- b) Частота ДГА составляет 1-21% при аутоТКМ и 2-17% при аллоТКМ.
- c) Медиана времени развития ДГА при аллоТКМ – 19 дней, при аутоТКМ – 12 день. Основные клинические проявления:
 - одышка, непродуктивный кашель с лихорадкой или без, редко – кровохарканье;
 - гипоксемия (возможно необходимость кислородной поддержки);
 - очаговая или диффузная интерстициальная инфильтрация в средних и нижних долях легких.
- d) Диагностика основана на обнаружении крови в БАЛ, при условии, отсутствия инфекционного патогена, тромбоцитопении, перегрузки жидкостью и сердечной недостаточности, в качестве этиологической причины кровотечения. Увеличение интенсивности окраски кровью в 3х последовательных пробах БАЛ по 20 мл из сегментарных бронхов, по-крайней мере, третьего уровня, свидетельствует о том, что источником кровотечения являются альвеолы. Обнаружение макрофагов, нагруженных гемосидерином, подтверждают диагноз. Однако, они не являются основным диагностическим критерием, так как, время их появления в БАЛ, занимает около 72 часов, от момента начала ДГА.
- e) Дифференциальный диагноз. Очень сложно провести дифференциальный диагноз ДГА с синдромом идиопатической пневмонии (СИП). СИП, как правило, появляется после приживления, преимущественно у реципиентов аллоТКМ, не отвечает на терапию ГКС, прогрессирует с развитием фиброза и дыхательной недостаточности в 85% случаев (что у пациентов с ДГА наблюдается лишь в 15%).
- f) Факторы риска: пожилой возраст, предшествующее облучение грудной клетки, использование ТВИ и МАС режима кондиционирования.
- g) Лечение. Небольшой ретроспективный анализ показал, наиболее выраженный эффект при лечении ДГА достигнут при использовании высоких доз высоких доз ГКС (MPD 250-500 мг каждые 6 часов, 4-5 дней, с постепенной отменой в течение 2-4 недель) (**уровень доказательности D**). Тем не менее, многие авторы не отметили какого-либо положительного эффекта на исход ДГА. [AfessaB, TefferiA, Crit Care Med 2002; 166: 641–645] Другие виды лечения не оказались эффективными.

Синдром идиопатической пневмонии.

- a) Патогенез. СИП является неинфекционным повреждением легких после ТКМ, вследствие токсического действия препаратов, используемых в режиме кондиционирования, иммунологического клеточно-опосредованного повреждения, действия воспалительных цитокинов, и, возможно неизвестных легочных инфекций.^[84, 85]
- b) Клинические проявления СИП: лихорадка, непродуктивный кашель, тахипноэ, гипоксемия и появление диффузных альвеолярных или интерстициальных инфильтратов при рентгенографии или КТ легких. Данные симптомы развиваются в период с 18 по 21 день после ТКМ.
- c) Диагностика. Диагноз СИП устанавливается при наличии следующих факторов:
 - обширное повреждение альвеол (подтвержденное клинически, рентгенологически и/или функциональными тестами);
 - отсутствие активной инфекции нижних дыхательных путей (все посевы и исследования БАЛ или биоптата легкого отрицательные);
 - отсутствие сердечной дисфункции, острой почечной недостаточности или ятрогенной перегрузки жидкостью.
- d) Дифференциальный диагноз СИП необходимо проводить в зависимости от локализации повреждения:
 - паренхима легких: острый интерстициальный пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром;
 - эндотелий дыхательных путей: облитерирующий бронхиолит или криптогенная организующаяся пневмония;
 - эндотелий сосудов: PERDS (форма Es), или ДГА.
- e) Факторы риска: интенсивный режим кондиционирования, использование ТВИ, аллогенная ТКМ, пожилой возраст пациента, острый лейкоз или МДС, наличие РТПХ.
- f) Лечение (уровень доказательности D):
 - меры поддерживающего ухода (включая инвазивную и неинвазивную ИВЛ, гемофильтрацию);
 - антибактериальные препараты широкого спектра действия;
 - ГКС в монорежиме не имеют доказанной эффективности;
 - Этанерцепт 0,4 мг/кг, п/к, 2 раза в неделю, 8 введений, в сочетании с ГКС имеют наиболее доказанную эффективность;^[86]
- g) Исход: 60-80% пациентов с СИП погибают вследствие прогрессирующего нарушения дыхательной функции.

Тромботическая микроangiопатия, ассоциированная с ТКМ.

ТА-ТМА является редким, но довольно серьезное осложнение ТКМ, проявляется у 20-30% реципиентов. ТМА является многофакторным заболеванием, при котором, генерализованная дисфункция эндотелия приводит к микроангиопатической гемолитической анемии, с активацией тромбоцитов и образованием тромбов в микроциркуляторном русле. Эти процессы вызывают повреждение конечных органов

и имеют неблагоприятные исходы, особенно при повреждении почек. Выраженность ТМА может варьировать от умеренной (самоограничивающейся формы) до неконтролируемой молниеносной болезни с летальным исходом. Причины неоднородности заболевания неизвестны. Полиорганное поражение, как правило, проявляется в виде легочной гипертензии, полисерозита, повреждения желудочно-кишечного тракта, повреждения центральной нервной системы и почек.

a) Клинические проявления. Критерии (Cho и др. 2010)^[87]:

- повышение уровня ЛДГ выше возрастной нормы;
- тромбоцитопения $<50 \times 10^9/\text{л}$, или снижение уровня тромбоцитов на 50% от исходного;
- анемия, требующая трансфузационной поддержки;
- повышение уровня шизоцитов $>4\%$ в периферической крови;
- отсутствие коагулопатии, отрицательные пробы Кумбса (прямая, непрямая);
- снижение уровня гаптоглобина в сыворотке крови;

В дополнение к перечисленным критериям, относят высокую частоту повышенного АД, диарею, вторичным по отношению к кишечной ТМА и протеинурию. Также, возможно отсутствие симптомов почечной недостаточности и неврологических расстройств [ЕВМТ].

b) Лабораторный мониторинг:

- общий анализ крови и определение электролитов необходимо контролировать ежедневно;
- шизоциты подсчитываются путем прямой микроскопии мазка периферической крови, интерпретируется, как 1+, 2+ или 1-4 клеток при иммерсионной микроскопии, соответственно;
- уровень ЛДГ определяется два раза в неделю;
- анализ уровня гаптоглобина проводится 1 раз в неделю;
- количественное определение уровня белка и креатинина в моче проводится у пациентов с протеинурией.

c) Клиническое наблюдение: всем пациентам необходимо проводить регулярное определение цитомегаловируса и вируса Эпштейн-Барра методом ПЦР, 1 – 2 раза в неделю. Острое повреждение почек констатируется при удвоении уровня креатинина сыворотки крови (от исходного значения). Необходим контроль АД, для пациентов ≥ 18 лет, гипертония определяется как кровяное давление $\geq 140/90$ мм.рт.ст.

d) Диагноз. Все лабораторные изменения, перечисленные выше (критерии Cho и др. 2010), должны присутствовать одновременно. Чтобы интерпретировать тест, как положительный, критерии, указанные в пунктах 1-4, необходимо зафиксировать в 2x последовательных анализах. Определение активности ADAMTS13 у пациентов с ТМА необходимо для исключения тромботической тромбоцитопенической пурпуры. Датой установления диагноза ТМА, является день, когда были получены все положительные тесты.

e) Факторы риска. Высокая частота ТМА наблюдается у пациентов после аутоТКМ, получавших TBI и при развитии аспергиллеза, вирусных инфекций

(ЦМВ, аденоовирусная инфекция). Влияние интенсивности кондиционирования, на развитие ТМА не доказано. [EBMT]

f) Различают 2 формы ТМА:

- ТМА связанная с токсичностью СНІ – развивается как микроангиопатическая гемолитическая анемия с симптомами нефротоксичности или нейротоксичности. Классически, данный вид ТМА развивается в раннем посттрансплантиационном периоде, связан с использованием СНІ и, как правило, все симптомы полностью обратимы после прекращения введения данных препаратов.
- ТМА, несвязанная с токсичностью СНІ имеет две клинические формы:
 - ТМА имитирующая гемолитический уремический синдром – в первую очередь поражаются почки, с развитием олигурии или почечной недостаточности с анурией и гипертонией, микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией; в большинстве случаев имеет благоприятный исход;
 - фульминантная многофакторная ТМА – характеризуется развитием: почечной недостаточности, нарушений со стороны ЦНС, артериальной гипертензии, микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопении. Данная форма ТМА может быть связана с вирусными или грибковыми инфекциями. В большинстве случаев приводит к фатальному исходу, так как пациенты не реагируют на лечение[EBMT].

g) Лечение: единые принципы терапии ТМА не разработаны, наиболее эффективной мерой является полное прекращение приема СНІ, без снижения дозы Применение плазмафереза неэффективно. [EBMT]

Механизмы, вызывающие повреждение эндотелия у больных с ТМА только начинают изучаться. Недавно появились сообщения о том, что активация системы комплемента может быть вовлечена в патогенез ТМА и описана потенциальная терапевтическая эффективность ингибитора комплемента Экулизумаба. Шесть пациентов с подтвержденным диагнозом ТМА в детском медицинском центре Цинциннати в период с января 2012 года по май 2013 года получили лечение Экулизумабом.

Гематологический ответ на Экулизумаб был определен как нормализация ЛДГ и гаптоглобина, восстановление уровня тромбоцитов, отсутствие необходимости в переливании компонентов крови, исчезновение шизоцитов. Полный ответ был определен как нормализации гематологических параметров, указанных выше в сочетании с удвоением цистатина С-EGFR и снижение протеинурии до значений ниже показателей при нефротическом синдроме. У 4 из 6 пациентов зафиксировано полное разрешение тяжелой тяжелой ТА-ТМА после достижения устойчивого терапевтического уровня Экулизумаба в сыворотке крови. Все пациенты с ТА-ТМА нуждаются в более высокой дозе Экулизумаба и более частом определении концентрации препарата в крови, для достижения и поддержания терапевтического уровня Экулизумаба >99 мкг/мл. Доза препарата и длительность применения определялась уровнем СН50 (уровень доказательности D)[⁸⁸].

Sonata Jodele и др., в 2014г опубликовали результаты исследования диагностических критериев и факторов риска у детей и подростков после аллогенной ТКМ. В исследование включено 90 реципиентов после аллотКМ, период наблюдения с сентября 2010 по декабрь 2011г. Развитие ТМА подтверждено у 39 пациентов. У реципиентов с ТМА зафиксирована более высокая 1-летняя NRM – 43,6% vs 7,8%, $P < .0001$, (в сравнении с группой без ТМА – 51 реципиент) [89].

Неприживление трансплантата, отторжение трансплантата, дисфункция трансплантата.

- a) Неприживление трансплантата констатируется при недостижении уровня лейкоцитов >200 кл/мкл на Д+21. [KFS]. Неприживление трансплантата приводит к высокой заболеваемости и смертности, вследствие развития инфекционных осложнений на фоне длительной нейтропении и дисфункции органов вследствие токсичности, препаратов, применяемых в режиме кондиционирования. Частота неприживления трансплантата от 2 до 20%, и зависит от различных факторов, таких как источник стволовых клеток и режим кондиционирования, основное заболевание, HLA-несовместимость и наличие анти-HLA антител. [90]
- b) Приживление трансплантата определяется, как достижение устойчивого уровня нейтрофилов более 500 кл/мкл в периферической крови. Соответственно, отторжением трансплантата является существенное снижение количества донорских клеток после успешного приживления. Отторжение трансплантата – серьезное жизнеугрожающее осложнение, частота развития менее 5%. Оно может быть связано с недостаточным количеством пересаженных ГСК. [91]
- c) Дисфункция трансплантата (ДТ) диагностируется при развитии 2х или 3х-ростковой цитопении (гемоглобин <100 г/л, количество нейтрофилов $<1,0 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов $<30 \times 10^9/\text{л}$) на 30й день после ТКМ, зависимости от трансфузий, в сочетании гипопластическим или апластическим костным мозгом, при полном донорском химеризме, отсутствии тяжелой РТПХ и рецидива.

Yang Xiao и др., провели анализ 124 случаев ТКМ, у 15 реципиентов (12,1%) была констатирована ДТ. Проведенный анализ показал, что развитие ДТ зависит от следующих факторов: возраст реципиента, несовместимость донора и реципиента по АВО-системе, развитие ЦМВ-инфекции в течение первых 30 дней после трансплантации.

Все пациенты были разделены на группы относительно возрастной группы: $<20\text{л}$, $20\text{-}30\text{л}$, $30\text{-}40\text{л}$, $>40\text{л}$. Риск развития ДТ увеличивался в 2.747 раз (OR=2.625, 95% доверительный интервал: 1.411-5.347) в соответствии с увеличением возраста. Пациенты с несовместимостью по АВО-системе (OR=4,051) развитием или ЦМВ-инфекции (OR=9,146) были подвержены повышенному риску развития ДТ. [92]

d) Лечениенеприживления и отторжения трансплантата необходимо начинать незамедлительно после установки диагноза.

- **G-КСФ:** 5 мкг/кг/сут x10 дней или до повышения уровня нейтрофилов $\geq 3 \times 10^9/\text{л}$, +2 следующих дня (**уровень доказательности D**).[KFS]
- **Иммуносупрессивная терапия:** Су 60 мг/кг/сут x2 дня + ATG 30 мг/кг, 12-часовая инфузия после циклофосфана, всего 2 введения (**уровень доказательности D**). [KFS]
- **Boost-инфузия (уровень доказательности D).**A. Larocca и др. провели анализ лечения неприживления/отторжения трансплантата методом Boost-инфузии. 54 пациента разделены были на 3 группы: 20 пациентам не проводилось лечение (группа А); 14 пациентам проведена трансфузия неманипулированного КМ/ПГСК (группа В); 20 пациентам – введение донорских клеток после селекции CD34+-клеток (группа С). Восстановление по 3м росткам зафиксировано в 40% в группе А, 36% - в группе В и в 75% в группе С. NRM составила 55%, 64%, 20% в группах А, В и С, соответственно.[⁹³]
- Klyuchnikov E. И др. проанализировали результаты применения Boost-инфузии ГСК после селекции CD34+-клеток без предшествующего кондиционирования у 32 реципиентов с дисфункцией трансплантата. Гематологическое улучшение было достигнуто в 81% случаев, медиана достижения составила 30 дней (14-120). Частота развития острой и хронической РТПХ после данной манипуляции составила 17 и 26% соответственно. OS составила 45%, при медиане наблюдения 2 года. [⁹⁴]
- **Вторая трансплантация(уровень доказательности D).**Sun Y и др, в 2014г опубликовали исследование, в котором 22 пациентам (12 случаев неприживления трансплантата и 10 случаев отторжения) проведена вторая ТКМ. У 13 пациентов медиана «нейтрофильного» приживления составила 15 дней (7 – 26), у 9 пациентов медиана приживления тромбоцитарного ростка составила 12 дней (7 – 14). Ни один из факторов, включенных в мультивариантный анализ не оказал влияния на приживление. TRM после второй ТКМ составила 40,9% в течение 100 дней, и 72,7% - в течение 3х лет. Наиболее частое осложнение, приводящее к летальному исходу – инфекция (13/17). [⁹⁵]

Инфекционные осложнения

После ТКМ основной причиной летальности являются инфекционные осложнения [ЕВМТ]. Восстановление иммунной системы после ТКМ может занимать от нескольких месяцев до многих лет в зависимости от режима кондиционирования, профилактики РТПХ и других факторов. Существует четкая взаимосвязь между видом иммунодефицита и нарушений неспецифической защиты после ТКМ и частотой различных инфекций.

Хронология преобладающих инфекционных осложнений после ТКМ

ФАЗА	I: до приживления (от 0 до Д+30)	II: после приживления (от Д+30 до Д+100)	III: поздняя (от Д+100 до >365)
Факторы риска	Нейтропения, повреждение барьеров, ↓T- /↓B-лимфоцитов Функциональная аспления	↓T- /↓B-лимфоцитов Функциональная аспления Лечение острой РТПХ	↓T- /↓B-лимфоцитов Функциональная аспления Лечение хронической РТПХ
Бактериальные	Грамотрицательные палочки Грамположительные кокки		Инкапсулированные бактерии
Грибы		Aspergillus spp. Candida spp.	Pneumocystic jiroveci
Вирусы		Herpes simplex virus Cytomegalovirus Varicella zoster virus Epstein Barr PTLD HHV-6, RSV и др.	

Диагностика инфекционных осложнений

Клинические проявления инфекционных осложнений у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, в особенности ГКС и с нейтропенией могут быть стертыми.

Лихорадка является наиболее частым системным проявлением инфекционных осложнений. Некоторые локальные проявления инфекционных осложнений требуют лабораторно-инструментального дообследования вне зависимости от длительности лихорадки:

- боли в ротовой полости, по ходу пищевода (проявления мукозита, кандидоза пищевода) требуют проведения посевов со слизистой ротовой полости, обсуждения необходимости эзофагоскопии;
- светобоязнь, интенсивные головные боли могут наблюдаться при менингите, требуют оценки менингеальных симптомов – ригидности затылочных мышц, симптомов Кернига, Брудзинского;
- появление творожистых налетов (характерно для кандидоза слизистых);

- кожные инфильтраты, в т.ч. в области установки ЦВК;
- влажные незвучные хрипы, крепитация на ограниченном участке, шум трения плевры могут быть признаками пневмонии, инвазивного аспергиллеза легких, требуют вне зависимости от длительности лихорадки проведения КТ грудного сегмента;
- Боль или урчание в области слепой кишки в сочетании с диареей, лихорадкой возможна при псевдомемброзном колите, требует проведения исследования кала на токсин Clostridium difficile.

Показания к проведению диагностических исследований после трансплантации костного мозга[96, M.Tomblyn, 2009]

Показания	Исследование
Температура более 38 °C, впервые возникшая у пациента с нейтропенией	Посев крови в 2 флакона (аэробы, анаэробы) из двух вен или вены и центрального венозного катетера (итого 4 флакона)
Температура более 38 °C, продолжительностью более 5 суток при сохранении нейтропении	Посев крови из периферической вены и ЦВК 1-2 раза в неделю Посев мочи КТ грудного сегмента Исследование крови методом ПЦР на цитомегаловирус, вирус простого герпеса
Температура более 38 °C, сохраняющаяся после «выхода» из нейтропении	УЗИ органов брюшной полости КТ или ЯМРТ органов брюшной полости при неинформативном УЗИ Повторные посевы крови
Подозрение на катетер-ассоциированную инфекцию	Посев крови в 2 флакона (аэробы, анаэробы) из вены и центрального венозного катетера одновременно
Нейтропения более 7-10 дней	Исследование крови на антиген Aspergillus spp. 2 раза в неделю
Стоматит	Посев мазка со слизистой ротовой полости
Эзофагит	Эзофагоскопия (при уровне тромбоцитов более 20-30 x10 ⁹ /л) Исследование соскоба со слизистой пищевода или биоптата пищевода
Некрозы кожи, слизистых	Посев, в т.ч. на плесневые грибы
Гайморит	Посев содержимого околоносовой пазухи, полученный при пункции
Симптомы инфекции	Посев мочи

мочевыводящих путей, лейкоцитурия	
Пневмония	КТ грудного сегмента Бронхоальвеолярный лаваж после КТ легких Исследование БАЛ (микроскопия, посев на бактерии и грибы, определение антигена Aspergillus spp., флюоресцентная микроскопия на Pneumocystis jiroveci), исследование крови на антиген Aspergillus spp., исследование крови на антитела к Mycoplasmapneumoniae, Chlamidiapneumoniae (IgG, IgM)
Менингеальный синдром Выраженная общемозговая симптоматика на фоне лихорадки и нейтропении Обнаружение очагов в головном мозге по данным КТ или ЯМРТ	Люмбальная пункция Исследование спино-мозговой жидкости (микроскопия, посев, определение ДНК Toxoplasma gondii, цитомегаловируса, вируса простого герпеса, вируса Эпштейна-Барр, по возможности - антигенов Cryptococcus spp., Aspergillus spp., при необходимости — антигены бактерий (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, стрептококки группы В (Streptococcus agalactiae)).
Диарея	Исследование кала на токсин Clostridium difficile условно-патогенную флору
Парапроктит, трещина прямой кишки	Посев мазка со слизистой оболочки прямой кишки
Инфильтраты на коже	Биопсия Микробиологическое, цитологическое и гистологическое исследование биоптатов
Субфебрилитет, длительная цитопения	Исследование крови на цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр методом ПЦР (ПЦР на цитомегаловирус и вирус

	Эпштейна-Барр с Д+10 по Д+100 исследование проводится также планово 1 раз в неделю)
--	---

Лечение бактериальных инфекций

Бактериальные инфекции в I (раннюю) фазу

В раннюю фазу после ТКМ бактериальные инфекции проявляются нейтропенической лихорадкой (фебрильной нейтропенией).

Фебрильная нейтропения (ФН) – повышение температуры тела более 38 С продолжительностью более 1 часау пациентов с абсолютным числом нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или ожидаемым снижением в течение ближайших 48 часов. [97]

Фебрильная нейтропения является синонимом нейтропенического сепсиса. [98]

У пациентов пожилого возраста и пациентов, получающих ГКС септическая инфекция может протекать с нормальной температурой тела или субфебрилитом.

Необходимо исключить связь повышения температуры с неинфекционными факторами (трансфузия компонентов крови, введение колониестимулирующих факторов).

Рекомендации по тактике при лихорадке у пациентов с рЕS/ЕS отсутствуют. [Vanacloche] У пациентов с подозрением на рЕS/ЕS эмпирически также начинается антибактериальная терапия, ГКС добавляют с интервалом ≥ 24 часа. В случае стойкой нормотермии через сутки или более после начала лечения кортикостероидами антибактериальная терапия прекращается.

При наличии очага инфекции антибактериальная терапия может назначаться без учета повышения температуры тела [Клясова] в случае повышения уровня биомаркеров воспаления –С-реактивного белка (СРР) условно $\geq 40-50$ мг/л, прокальцитонина (РСТ) $\geq 0,7$ нг/мл (**уровень доказательности D**) [99, Ortega, LyuYX, 100].

Повышение биомаркеров воспаления без инфекционного очага, нейтропения при сохранении нормотермии не являются показанием для назначения антибактериальной терапии.

СРР и РСТ неспецифичны и могут повышаться как при инфекционных, так и при неинфекционных осложнениях после ТКМ (**уровень доказательности A**). [101] Использование АТГ для профилактики или лечения РТПХ может приводить к росту СРР (**уровень доказательности D**). [102]

Уровень СРР не зависит от вида заболевания, режима кондиционирования и типа ТКМ (**уровень доказательности D**). [103]

Степень повышения биомаркеров воспаления имеет прогностическое значениеу реципиентов аллогенного костного мозга. Повышение уровня СРР ≥ 120 мг/л ассоциируется с высокой вероятностью летального исхода (**уровень доказательности D**). [104]

При фебрильной нейтропении в раннюю фазу после ТКМ всем пациентам должен быть незамедлительно назначен бета-лактамный антибиотик с антисинегнойной

активностью (уровень доказательности А).[Banacloche, ESMO, IDSA, Australian, NCCN, ECIL, Клясова]

Инициальный режим антибактериальной терапии зависит от тяжести состояния пациента (стратегия эскалации или деэскалации) и локальных микробиологических данных по наиболее распространенным патогенам и их чувствительности. [ECIL].

Модификация стартового режима терапии проводится через 24-72 часа после начала лечения. [ECIL, ESMO, NCCN, Класова] в зависимости от полученных микробиологических данных и состояния пациента.

	Эскалация	Деэскалация
Определение		

Стратегия эскалации используется у пациентов:

- С неосложненным течением
- Без факторов риска для развития инфекций, связанных с резистентными микроорганизмами
- В стационарах с низкой распространенностью резистентных патогенов.

Стратегия деэскалации применяется у пациентов:

С осложненным течением

С индивидуальными факторами риска развития инфекций, связанных с резистентными микроорганизмами

Повышение уровня CRP на пятый день фебрильной нейтропении более 160 мг/л у реципиента костного мозга ассоциируется с высокой вероятностью летального исхода от инфекционных осложнений с чувствительностью 100% и специфичностью 87%. [Ortega]

Поздние осложнения.

Поздние осложнения – это осложнения которые проявляются спустя три месяца (100 дней) после процедуры ТКМ и значительно ухудшают качество жизни при долгосрочной выживаемости.^[105] Любой орган или ткань может оказаться мишенью. Ниже пойдет речь о диагностике и возможности лечения этих осложнений.

Основные аспекты долгосрочной выживаемости. Факторы влияющие на долгосрочную выживаемость зависят от характеристик самого пациента (возраст, пол, морбидный статус перед ТКМ), основного заболевания, группы риска и статуса ремиссии на момент трансплантации, режима кондиционирования (MAC, RIC, использование TBI), источник ГСК (костный мозг, мобилизованные клетки периферической крови, стволовые клетки пуповинной крови). ^{[106][107]}

Отдаленные последствия могут быть и следствием самой процедуры ТГСК и ее режимом кондиционирования. Картина поздних осложнений после ТГСК будет меняться с течением времени. Одной из причин, является изменение подхода к режиму кондиционирования и проведению процедуры самой трансплантации. В то

время как тотальной облучение используется более двух десятилетий, на сегодня схемы без облучения и RIC стали приоритетными. Таким образом, к примеру, частота развития катаракты которая была частым поздним осложнением после ТКМ в последнее десятилетие заметно уменьшилось

Несмотря на то, что TBI не является частью стандартных схем, знание и понимание его отдаленных последствий является обязательным, потому что пациенты получившие тотальное облучение много лет назад, остаются в группе риска по развитию поздних осложнений. В самом деле, некоторые последствия связанные с радиацией, такие как неплоскоклеточные солидные опухоли и сердечно-сосудистые осложнения могут возникнуть спустя 10 и даже 20 лет после ТГСК, и следовательно, будут продолжать увеличиваться.

Нарушение функции репродуктивных органов.

В результате токсического воздействия высокодозной химиотерапии и/или лучевой терапии более чем у 90% женщин функция яичников не восстанавливается. Сперматогенез полностью отсутствует после проведения лучевой терапии, но в дальнейшем его восстановление возможно.

Клиническая картина и диагностика. У женщин репродуктивного возраста дисфункция половых желез приводит к преждевременной менопаузе. Недостаточность половых желез может привести к вторичным поздним осложнениям, таких как остеопороз и метаболический синдром. У мужчин симптомами, указывающими на гипогонадизм являются эректильная дисфункция, низкое либидо и потеря костной массы.

Лечение. До 90% женщин репродуктивного возраста требуют заместительной терапии половыми гормонами после ТГСК. Это заместительная терапия может прерываться каждые 1-2 года, чтобы оценить спонтанное восстановление. В заместительной терапии половыми гормонами большинство пациентов мужского пола не нуждаются, несмотря на снижение или отсутствие сперматогенеза . [108][109]

Профилактика. Для сохранения функции яичников на время проведения химиотерапии назначается гормональная контрацепция. Овариопротекторы используются у женщин fertильного возраста до 35—37 лет без органических поражений внутренних половых органов, после осмотра гинеколога и УЗИ. При появлении кровянистых выделений из половых путей во время непрерывного приема препаратов на фоне тромбоцитопении показано переливание СЗП, концентрата тромбоцитов. Пациентам мужского пола, желающим иметь детей по возможности перед началом химиотерапии следует проводить криоконсервацию спермы.

Дисфункция щитовидной железы.

Дисфункция щитовидной железы чаще развивается в течение первых 2-3-х лет после ТГСК. TBI играет ключевую роль. Риск развития дисфункции щитовидной железы зависит от дозы и типа излучения. Заболеваемость после кондиционирования с бусульфаном и циклофосфамидом составляет 11%. Медиана времени до постановки диагноза гипотиреоза составляет около 4 лет после ТГСК.

Клиническая картина и диагностика. Наиболее распространен бессимптомный компенсируемый гипотиреоз с увеличением ТТГ и нормальным уровнем Т4. У некоторых пациентов уровень ТТГ нормализуют спонтанно.

Лечение. Пациенты с проявлениями гипотиреоза должны получать гормональную терапию, режим дозирования и корректировка проводиться под контролем эндокринолога.

Кардиальные нарушения. [¹¹⁰] [¹¹¹]

На основании имеющихся данных о выживаемости не трансплантационных онкогематологических больных, можно предвидеть и оценить масштаб риска у пациентов после ТКМ. К примеру, риск развития сердечной недостаточности у пациентов с лимфомой Ходжкина выше от 3 до 5 раз. Факторами риска являются: антрациклиновый анамнез и наличие сопутствующих кардиальных нарушений перед ТКМ. Кондиционирование не вносит существенный вклад в развитие сердечных осложнений.

Клиническая картина и диагностика. Одышка при физической нагрузке является наиболее распространенным симптомом, также имеют место усталость, ортопноэ и увеличение веса. Пациентам, особенно из группы риска, необходимо регулярное наблюдение и скрининг. Обязательными методами исследования являются ЭКГ и ЭхоКГ, необходима консультация кардиолога.

Лечение и профилактика. Лечение сердечной недостаточности у пациентов после ТКМ, не отличается лечения нетрансплантационных пациентов.

Развитие СН возможно в течение 10 лет или позже после ТКМ. Это означает, что заболевание развиваются медленно, и может быть частично предотвращено контролем других сердечно-сосудистых факторов риска (в том числе артериальной гипертензии). Пациентам с клапанной аномалией рекомендуется профилактика эндокардита.

Хроническая почечная недостаточность.

ХПН определяется устойчивым снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м². По данным ЕВМТ, среди 1190 пациентов суммарная частота развития ХПН составила 4,4% в течение 5 лет, и 5,7% в течение 10 лет после ТГСК. Основные факторы риска: пожилой возраст, диагноз множественной миеломы и применение нефротоксических препаратов в ходе кондиционирования и в ранней фазе после трансплантации.

Клиническая картина и диагностика. Течение чаще бессимптомное, и болезнь остается незамеченной, если регулярно не оценивать функцию почек. Необходим рутинный контроль артериального давления, в случае гипертонии необходимо тщательное расследование причин. Почечная функция должна оцениваться по крайней мере, один раз в год после ТГСК. Скрининг должен включать оценку азота мочевины крови, креатинина, расчет СКФ и анализ белка в моче.

Профилактика. Использование нефротоксических препаратов должны быть минимизированы у пациентов с риском развития ХПН.

Лечение. Терапия артериальной гипертензии должна осуществляться агрессивно. Препаратами выбора при гипертонии и ХПН являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы ангиотензиновых рецепторов. В терминальной стадии необходим гемодиализ

Костная патология.

В данную группу поздних осложнений включены асептический некроз (АНК) кости и остеопороз. [¹¹²] [¹¹³].

Заболеваемость АНК колеблется от 4 до более чем 10%. Среднее время развития от ТГСК до АНК составляет 18 месяцев. Основными факторами риска развития АНК являются: использование стероидов (общая доза и длительность), и ТВИ, в основном, с получением доз 10 Гр и выше или > 12 Гр в фракционированных дозах. По данным ЕВМТ, в последней серии исследований, с участием более чем 1300 пациентов, кумулятивная частота АНК в течение 10 лет составила 4% после аутологичных трансплатаций, 6% - после аллогенной ТГСК от родственного донора, и 15% после неродственного ТГСК.

Остеопения и остеопороз характеризуются снижением костной массы и повышенной ломкостью костей. ТГСК вызывает потерю костной массы с помощью токсических эффектов ТВИ, химиотерапии, и гипогонадизма. А также накопление дозы и количества дней глюкокортикоидной терапии, длительное применение циклоспорина или такролимуса показало существенную связь с потерей плотности костной ткани. Случай спонтанных переломов зарегистрированы в 10% из общего числа пациентов. По данным ЕВМТ, спустя 12-18 месяцев после трансплантации, почти 50% пациентов имеют низкую плотность костной ткани, треть из них имеет остеопению и примерно 10% имеют остеопороз.

Клиническая картина и диагностика. Болевой синдром, как правило, это первый признак АНК. С целью ранней диагностики проводится рентгенография и МРТ. Поражение бедра регистрируется более чем в 80% случаев, двустороннее - в 60%, реже - колени, запястья и лодыжки.

Остеопороз, до момента перелома костей, часто протекает бессимптомно. Спонтанные переломы регистрируются у 10% пациентов. Степень уменьшения костной массы может быть определена количественно с помощью денситометрии.

Профилактика. Наилучший превентивной мерой является уменьшение дозы и продолжительности лечения стероидами. Применение не-ТВИ режима кондиционирования является дополнительной профилактической мерой. Пациентам следует рекомендовать регулярные физические упражнения. Профилактические меры для остеопороза должны включать заместительную гормональную терапию у пациентов с недостаточностью половых гормонов. Пероральные препараты кальция, а также витамина D должна быть рекомендованы, в частности, пациентам длительно получающих стероидную терапию.

Лечение. Важное значение имеют симптоматическое облегчение боли и применение мер, уменьшающих давление на пораженные суставы (замена поврежденного сустава). Лечение бисфосфонатов должно быть начато пациентам с доказанной остеопенией и остеопорозом.

Развитие вторичных злокачественных новообразований. [¹¹⁴] [¹¹⁵]

Повышение риска развития вторичных злокачественных новообразований после ТГСК связано с использованием в режимах кондиционирования лучевой терапии, алкилирующих цитостатических препаратов, а также с длительным применением иммунодепрессантов. Вероятность развития вторичной опухоли более высока у пациентов, подвергшихся ТГСК в возрасте моложе 30 лет, и увеличивается с возрастом.

Клиническая картина и диагностика. Ранняя диагностика вторичных новообразований имеет важное значение, ведь как правило, в начале данные осложнения протекают бессимптомно. Регулярное самообследование и систематический ежегодный скрининг обеспечать раннее выявление вторичных раковых заболеваний кожи, полости рта, гинекологических органов и щитовидной железы. Женщинам репродуктивного возраста, получившим местное облучение или ТВИ должна проводиться маммографии спустя 8 лет после трансплантации. Пациентам получившим облучение головы и шеи, необходимо регулярное обследование щитовидной железы, в случае появления аномальных уплотнений, показана тонкоигольная аспирация. Женщинам, особенно при развитии хронической РТПХ, необходим ежегодный гинекологический осмотр. Пациентам с хронической РТПХ с поражением слизистой рта, показано регулярное обследование для исключения плоскоклеточного рака.

Профилактика. Профилактика основана на ранней диагностике солидных опухолей. Пациенты должны быть предупреждены о риске развития поздних новообразований, необходимы подробные инструкции для выполнения пациентами самообследования кожи, ротовой полости и молочных желез. Кроме того, пациентам следует рекомендовать, отказ от табакокурения (активного или пассивного) и избегать прямого воздействия на кожу УФ-облучения.

Тактика при рецидивах после аутоТКМ.

Множественная миелома.

Высокодозная терапия при ММ все же не предотвращает развитие рецидивов. В качестве терапии спасения при развитии рецидива рекомендованы схемы лечения с включением талидамида и карфилзамиба. (**уровень доказательности В**). С 1983 г. для лечения ММ применяется высокодозная химиотерапия с аллогенной трансплантацией костного мозга (ТКМ). 30-летний мировой опыт применения высокодозной химиотерапии с аллогенной ТКМ свидетельствует о высокой эффективности метода, позволяющего получить полную ремиссию у 30-60% больных ММ. (**уровень доказательности С**). Следует обратить внимание на то, что при этом у половины больных с полной ремиссией доказана молекулярная ремиссия. При аутологичной трансплантации костного мозга молекулярные ремиссии являются большой редкостью. Однако возможности выполнения аллогенной ТКМ ограничены, она выполняется только пациентам моложе 50 лет, имеющим HLA идентичного сиблинга. Реально ее удается произвести лишь у 5-10% больных миеломой. Смертность остается

очень высокой (20-30%) и связана, главным образом, с инфекционными осложнениями и развитием болезни «трансплантат против хозяина».

Лимфомы Ходжкинские и неходжкинские.

Прогноз при неходжкинских длимфомах, изначально является неблагоприятным , но рецидив после ТКМ значительно ухудшает его еще больше. Методы лечения рецидивов после аутоТКМ в пока находится на стадии клинических испытаний. При отсутствии соответствующих рекомендаций, лечащему врачу при выборе терапии спасения приходиться принимать во внимание соматический статус пациента, определение показаний и возможности проведения алло/гаплотКМ и выраженность экспрессии CD30/CD20. Терапия антиCD30\CD20 моноклональными антителами, может стать своеобразным мостом к проведению аллотКМ. (**уровень доказательности D**).

Аллогенная трансплантация рассматривается как вариант альтернативного метода лечения (терапия спасении) у пациентов с рецидивом после аутоТКМ. [¹¹⁶]. У пожилых пациентов возможно проведение монотерапии моноклональными антителами, также может быть предложена паллиативная терапия. [¹¹⁷]

Рассеянный склероз.

Методы лечения рецидивов после аутоТКМ пока находятся на стадии клинических испытаний.

Острые лейкозы.

Показано проведение высокодозной химиотерапии для достижения ремиссии, с последующей аллогенной ТКМ от HLA-совместимого родственного или неродственного донора (**уровень доказательности В**).

16. Индикаторы эффективности процедуры/вмешательства:

1. Восстановление гемопоэза:

- достижение абсолютного числа нейтрофилов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ и уровня тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$, независимого от трансфузий, в течение как минимум 3-х последовательных дней.
- Восстановление числа гранулоцитов и тромбоцитов являются двумя ключевыми показателями, свидетельствующими об успешном восстановлении гемопоэза после пересадки стволовых гемопоэтических клеток. Оно определяется как первые три последовательных дня, когда абсолютное число нейтрофилов превышает $500/\text{мм}^3$. Восстановление тромбоцитов может определяться как первый день в который число тромбоцитов достигает и остается выше 20:1000 без переливания, или первый день, когда число тромбоцитов достигает 50:1000 без трансфузии тромбоцитов

2. Ремиссия/ответ по основному заболеванию:

Индикатором эффективности ТКМ является продолжительная ремиссия/ответ или выздоровление. (критерии ремиссии/ответа для каждого заболевания индивидуальны, см. протоколы диагностики и лечения)

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

17. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Кемайкин Вадим Матвеевич – кандидат медицинских наук, АО "Национальный научный центр онкологии и трансплантологии", заведующий отделением онкогематологии и трансплантации костного мозга.
- 2) Клодзинский Антон Анатольевич – кандидат медицинских наук, АО "Национальный научный центр онкологии и трансплантологии", врач гематолог отделения онкогематологии и трансплантации костного мозга.
- 3) Рамазанова Райгуль Мухамбетовна – доктор медицинских наук, профессор АО "Казахский медицинский университет непрерывного образования", заведующая курсом гематологии.
- 4) Габбасова Сауле Телембаевна – РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» заведующая отделением гемобластозов.
- 5) Каракулев Роман Каракулевич – доктор медицинских наук, профессор, Академик МАИ РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» главный научный сотрудник отделения гемобластозов.
- 6) Табаров Адлет Берикболович – Начальник отдела инновационного менеджмента РГП на ПХВ "Больница медицинского центра Управление делами Президента Республики Казахстан" клинический фармаколог, врач педиатр.

18. Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

19. Рецензенты:

- 1) Афанасьев Борис Владимирович - Доктор медицинских наук, директор Научно-Исследовательского Института Детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой, Заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Государственного бюджетного общеобразовательного учреждения высшего профессионального образования Первого Санкт-Петербургского Государственного Медицинского Университета им. И.П. Павлова.
- 2) Рахимбекова Гульнара Айбековна – доктор медицинских наук, профессор, АО «Национальный научный медицинский центр», руководитель отдела.
- 3) Пивоварова Ирина Алексеевна – Medicinae Doctor, Master of Business Administration, Главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

20. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года и/или при появлении новых методов диагностики и/или лечения с более высоким уровнем доказательности.

21. Список использованной литературы:

- 1) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
- 2) NCI Dictionaries; [cited 2014 Dec 04]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/terminologyresources/ncidictionaries>; NCI Dictionary of Cancer Terms: <http://www.cancer.gov/dictionary>
- 3) Apperley J., Carreras E., Gluckman E., Masszi T. The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation.
- 4) Eapen M, O'Donnell P, Brunstein CG, Wu J4, Barowsky K, Mendizabal A, Fuchs EJ. Mismatched related and unrelated donors for allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with hematologic malignancies Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Oct;20(10):1485-92.
- 5) Monika Engelhardt, Evangelos Terpos, Martina Kleber, Francesca Gay, Ralph Wäsch, Gareth Morgan, Michele Cavo, and Antonio Palumbo, on behalf of the European Myeloma Network, European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma, Haematologica. 2014 Feb; 99(2): 232–242
- 6) Blay J, Gomez F, Sebban C et al. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: Analysis of the PARMA trial. Parma Group. Blood 1998; 92: 3562–3568.
- 7) Geisler CH, Kolstad A, Laurell A et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: A nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood 2008; 112: 2687–2693.
- 8) Jantunen E, Canals C, Attal M et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma beyond 65 years of age: A study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Ann Oncol 2011. Epub doi: 10.1093/annonc/mdr035.
- 9) Gyan E, Foussard C, Bertrand P et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: A randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years. Blood 2009; 113: 995–1001.
- 10) Sebban C, Mounier N, Brousse N et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: The GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Blood 2006; 108: 2540–2544
- 11) Al Khabori M, de Almeida JR, Guyatt GH et al. Autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma: A systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2012; 104: 18–28. Epub 2011 Dec 21

-
- 12) 9 Reece DE, Barnet MJ, Connors JM et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1871–1879
- 13) 10 Sureda A, Arranz R, Iriondo A et al. Autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease: Results and prognostic factors in 494 patients from the GEL/TAMO Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1395–1404.
- 14) ¹¹ Cassileth PA, Andersen J, et al. Autologous bone marrow transplant in acute myeloid leukemia in first remission. *J Clin Oncol*. 1993 Feb;11(2):314-9.
- 15) 12 J A Snowden, R Saccardi, M Allez, S Ardizzone, R Arnold, R Cervera, C Denton, C Hawkey, M Labopin, G Mancardi, R Martin, J J Moore, J Passweg, C Peters, M Rabusin, M Rovira, J M van Laar and D Farge on behalf of the EBMT Autoimmune Disease Working Party (ADWP) and Paediatric Diseases Working Party (PDWP). Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (2012) 47, 770–790; doi:10.1038/bmt.2011.185; published online 17 October 2011
- 16) 13 Rodriguez V, Bodey GP, Freireich EJ et al. Randomized trial of protected environment – prophylactic antibiotics in 145 adults with acute leukemia. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 253–266
- 17) 14B Hayes-Lattin, JF Leis and RT Maziarz. Review. Isolation in the allogeneic transplant environment: how protective is it? *Bone Marrow Transplantation* (2005) 36, 373–381
- 18) 15 Sherertz RJ, Belani A, Kramer BS et al. Impact of air filtration on nosocomial Aspergillus infections. Unique risk of bone marrow transplant recipients. *Am J Med* 1987; 83: 709–718.
- 19) 16 Cornet M, Levy V, Fleury L et al. Efficacy of prevention by high-efficiency particulate air filtration or laminar airflow against Aspergillus airborne contamination during hospital renovation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 508–513.
- 20) 17 Passweg JR, Rowlings PA, Atkinson KA et al. Influence of protective isolation on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 1231–1238.
- 21) 18 Kumar R , Naithan R i, Mishra P , Mahapatra M , Set T , Dolai T K , Bhargava R , Saxena R Allogeneic hematopoietic SCT performed in non-HEPA filter rooms: initial experience from a single center in India *Bone Marrow Transplantation* (2009) 43, 115–119.
- 22) 19 Moody K, Finlay J, Mancuso C, Charlson M. Feasibility and safety of a pilot randomized trial of infection rate: neutropenic diet versus standard food safety guidelines. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Mar;28(3):126-33.
- 23) 20 Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, Brandt M, Estey E. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5684-8.
- 24) 21 Carr SE, Halliday V. Investigating the use of the neutropenic diet: a survey of UK dietitians. *J Hum Nutr Diet*. 2014 Aug 28.

-
- 25) 22Boeckh M. Neutropenic diet--good practice or myth?Biol Blood Marrow Transplant. 2012 Sep;18(9):1318-9.
- 26) 23Trifilio, S., Helenowski, I., Giel, M. et al. Questioning the role of a neutropenic diet following hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012; 18: 1387–1392.
- 27) 24DeMille, D., Deming, P., Lupinacci, P., and Jacobs, L.A. The effect of the neutropenic diet in the outpatient setting: a pilot study. Oncol Nurs Forum. 2006; 33: 337–343.
- 28) 25 Clare A. Dykewicz. Hospital Infection Control in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Emerging Infectious Diseases; 263-267. Vol. 7, No. 2, March–April 2001.
- 29) 26 Andrea Bacigalupo, Karen Ballen, Doug Rizzo, Sergio Giralt, Hillard Lazarus, Vincent Ho, Jane Apperley, Shimon Slavin, Marcelo Pasquini, Brenda M Sandmaier, John Barrett, Didier Blaise, Robert Lowski, and Mary Horowitz DEFINING THE INTENSITY OF CONDITIONING REGIMENS : working definitions Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Dec; 15(12): 1628–1633.
- 30) 27Giralt S, Ballen K, Rizzo D, Bacigalupo A, Horowitz M, Pasquini M, Sandmaier B. Reduced-intensity conditioning regimen workshop: defining the dose spectrum. Report of a workshop convened by the center for international blood and marrow transplant research Biol Blood Marrow Transplant. 2009 Mar;15(3):367-9.
- 31) 28 Richard K. Burt, MD; Bruce Cohen, MD; John Rose, MD; Finn Petersen, MD; Yu Oyama, MD; Dusan Stefoski, MD; George Katsamakis, MD; Ewa Carrier, MD; Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Multiple Sclerosis, ARCH NEUROL/VOL 62, JUNE 200
- 32) 29Issa F. Khouri, Wei Wei, Martin Korbling, Francesco Turturro, Sairah Ahmed, Amin Alousi, Paolo Anderlini, Stefan Ciurea, Elias Jabbour, Betul Oran, Uday R. Popat, Gabriela Rondon, Roland L. Bassett Jr, and Alison Gulbis. BFR (bendamustine, fludarabine, and rituximab) allogeneic conditioning for chronic lymphocytic leukemia/lymphoma: reduced myelosuppression and GVHD. October 2, 2014; Blood: 124 (14)
- 33) 30Tomer M. Mark, MD, MSc, Whitney Reid, Ruben Niesvizky, MD, Usama Gergis, MD, Roger Pearse, MD, PhD, Sebastian Mayer, MD, June Greenberg, RN, Morton Coleman, MD, Koen Van Besien, MD, PhD, and Tsiporah Shore, MD. A Phase 1 Study of Bendamustine and Melphalan Conditioning for Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma/ Biol Blood Marrow Transplant. 2013 May; 19(5): 831–837.
- 34) 31Josting A, Reiser M, Wickramanayake PD, Rueffer U, Draube A, Söhngen D, Tesch H, Wolf J, Diehl V, Engert A. Dexamethasone, carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (dexa-BEAM) followed by high-dose chemotherapy and stem cell rescue--a highly effective regimen for patients with refractory or relapsed indolent lymphoma. Leuk Lymphoma. 2000 Mar;37(1-2):115-23.
- 35) 32Wu T, Lu DP. Unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: where we are. Hong Kong Med J. 2009 Jun;15(3 Suppl 3):27-30.

-
- 36) 33Li Y, Chang Y, Xu L, Zhang X, Huang X. Negative association of donor age with CD34⁺ cell dose in mixture allografts of G-CSF-primed bone marrow and G-CSF-mobilized peripheral blood harvests Chin Med J (Engl). 2014;127(20):3597-601.
- 37) 34Chang YJ, Xu LP, Liu DH, Liu KY, Han W, Chen YH, Wang Y, Chen H, Wang JZ, Zhang XH, Zhao XY, Huang XJ. The impact of CD34+ cell dose on platelet engraftment in pediatric patients following unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation. Pediatr Blood Cancer. 2009 Dec;53(6):1100-6.
- 38) 35Lefrère F, Delarue R, Somme D, Levy V, Damaj G, Tu A, Porcher R, Audat F, Boulat C, Cavazzana-Calvo M, Buzyn A, Belanger C, Maillard N, Hermine O, Varet B. High-dose CD34+ cells are not clinically relevant in reducing cytopenia and blood component consumption following myeloablative therapy and peripheral blood progenitor cell transplantation as compared with standarddose Transfusion. 2002 Apr;42(4):443-50.
- 39) 36Shpall EJ, Champlin R, Glaspy JA. Effect of CD34+ peripheral blood progenitor cell dose on hematopoietic recovery. Biol Blood Marrow Transplant. 1998;4(2):84-92.
- 40) 37Heimfeld S. HLA-identical stem cell transplantation: is there an optimal CD34 cell dose? BoneMarrowTransplant. 2003 May;31(10):839-45.
- 41) 38TörlénJ, RingdénO, LeRademacherJ, BatiwallaM, ChenJ, ErkersT, HoV, KebriaeiP, Keever-TaylorC, Kindwall-KellerT, LazarusHM, LaughlinMJ, LillM, O'BrienT, PeralesMA, RochaV, SavaniBN, SzwajcerD, ValcarcelD, Eap enM. Low CD34 dose is associated with poor survival after reduced-intensity conditioning allogeneic transplantationfor acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Sep;20(9):1418-25.
- 42) ³⁹Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med. 2005; 142:979–95.
- 44) ⁴⁰van de Wetering MD, de Witte MA, Kremer LC, Offringa M, Scholten RJ, Caron HN. Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: a systematic review of randomised controlled trials. Eur J Cancer. 2005; 41:1372–82.
- 47) ⁴¹Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 1996; 23:795–805.
- 49) ⁴²Kimura S, Akahoshi Y, Nakano H et al. Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect. 2014 Jul;69(1):13-25.
- 50) ⁴³Dekker A, Bulley S, Beyene J, Dupuis LL, Doyle JJ, Sung L. Meta-analysis of randomized controlled trials of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-

-
- 52) macrophage colony-stimulating factor after autologous and allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2006; 24:5207–15.
- 53) ⁴⁴Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med.* 2007; 147:400–11.
- 54) ⁴⁵Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M et al. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4).
- 55) ⁴⁶Erard V, Wald A, Corey L, Leisenring WM, Boeckh M. Use of long-term suppressive acyclovir after hematopoietic stem-cell transplantation: impact on herpes simplex virus (HSV) disease and drug-resistant HSV disease. *J Infect Dis.* 2007; 196:266–70.
- 56) ⁴⁷Eisen D, Essell J, Broun ER, Sigmund D, DeVoe M. Clinical utility of oral valacyclovir compared with oral acyclovir for the prevention of herpes simplex virus mucositis following autologous bone marrow transplantation or stem cell rescue therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31:51–5.
- 57) ⁴⁸Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1992; 326:845–51.
- 58) ⁴⁹Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis.* 1995; 171:1545–52.
- 59) ⁵⁰Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood.* 2000; 96:2055–61.
- 60) ⁵¹Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal

-
- 75) Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and
- 76) other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol.* 2007; 45:1735–45.
- 78) ⁵² Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis.* 2000; 181:309–16.
- 81) ⁵³ van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:1407–16.
- 84) ⁵⁴ Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003; 138:705–13.
- 88) ⁵⁵ Oren I, Rowe JM, Sprecher H, et al. A prospective randomized trial of itraconazole vs fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 38:127–34.
- 91) ⁵⁶ Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Results of a randomized, double-blind trial of fluconazole vs. voriconazole for the prevention of invasive fungal infections in 600 allogeneic blood and marrow transplant patients. *Blood.* 2007; 110:55a
- 94) ⁵⁷ Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007; 356:335–47.
- 96) ⁵⁸ Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003; 138:705–13.
- 100) ⁵⁹ Oren I, Rowe JM, Sprecher H, et al. A prospective randomized trial of itraconazole vs fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia and

-
- 102) hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 38:127–34.
- 103) ⁶⁰Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Results of a randomized, double-blind trial of
- 104) fluconazole vs. voriconazole for the prevention of invasive fungal infections in 600 allogeneic
- 105) blood and marrow transplant patients. *Blood*. 2007
- 106) ⁶¹Madureira A, Bergeron A, Lacroix C, et al. Breakthrough invasive aspergillosis in allogeneic
- 107) haematopoietic stem cell transplant recipients treated with caspofungin. *Int J Antimicrob Agents*.
- 108) 2007; 30:551–4. [
- 109) ⁶²Kanafani ZA, Perfect JR. Antimicrobial resistance: resistance to antifungal agents: mechanisms
- 110) and clinical impact. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:120–8.
- 111) ⁶³Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the
- 112) prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized,
- 113) placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2008; 46:1401–8.
- 114) ⁶⁴De Castro N, Neuville S, Sarfati C, et al. Occurrence of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia after
- 115) allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant*.
- 116) 2005; 36:879–83.
- 117) ⁶⁵Chen CS, Boeckh M, Seidel K, et al. Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia
- 118) developing late after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;
- 119) 32:515–22.
- 120) ⁶⁶Silva Lde P, Patah PA, Saliba RM et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplants is the complex result of BK virus infection, preparative regimen intensity and donor type. *Haematologica* 2010; 95: 1183–1190.
- 121) ⁶⁷Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol* 2000; 64: 281–291.
- 122) ⁶⁸Carreras E, Bertz H, Arcese W et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: A prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 1998; 92: 3599–3604.
- 123) ⁶⁹Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R et al. Hepatic veno-occlusive disease following stem cell transplantation: Incidence, clinical course, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 157–168.

-
- 124) ⁷⁰Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L et al. The incidence of veno-occlusive disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation has diminished and the outcome improved over the last decade. *Bone Marrow Transplant* 2011 Jun 24.
- 125) ⁷¹Carreras E, Rosiñol L, Terol MJ et al. Veno-occlusive disease of the liver after high-dose cytoreductive therapy with busulfan and melphalan for autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 1448–1454.
- 126) ⁷²Ohashi K, Tanabe J, Watanabe R, Tanaka T, Sakamaki H, Maruta A et al. The Japanese multicenter open randomized trial of ursodeoxycholic acid prophylaxis for hepatic veno-occlusive disease after stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2000; **64**: 32–38.
- 127) ⁷³Corbacioglu S, Cesaro S, Fareci M et al. Defibrotide prevents hepatic VOD and reduces significantly VOD-associated complications in children at high risk: Final results of a prospective phase II/III multicentre study. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45 (Suppl 2): S1.
- 128) ⁷⁴Ho VT, Revta C, Richardson PG. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Update on defibrotide and other current investigational therapies. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 229–237.
- 129) ⁷⁵Richardson P, Soiffer R, Antin J, Jin Z, Kurtzberg J, Martin P et al. Defibrotide (DF) for the treatment of severe veno-occlusive disease (sVOD) and multi-organ failure (MOF) post SCT: final results of a multi-center, randomized, dose-finding trial. *Blood* 2006; **108**: 178.
- 130) ⁷⁶PrZahirAmoura Синдром системной повышенной проницаемости капилляров. ORP HA 188. Последнее обновление: 11 2012
- 131) ⁷⁷Prashant Kapoor, MD, Patricia T. Greipp, DO, etc. Idiopathic Systemic Capillary Leak Syndrome (Clarkson's Disease): The Mayo Clinic Experience. *Mayo Clin Proc*. 2010 Oct; 85(10): 905–912.
- 132) ⁷⁸Cahill RA, Spitzer TR, Mazumder A. Marrow engraftment and clinical manifestations of capillary leak syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 1996 Jul;18(1):177-84.
- 133) ⁷⁹Spitzer TR Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001 May; 27(9):893-8.
- 134) ⁸⁰Young-Ho Lee, Yeon-Jung Lim, Jung-Yun Kim et al. Pre-engraftment Syndrome in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Korean Med Sci*. 2008 Feb; 23(1): 98–103.
- 135) ⁸¹Lawrence Chang, M.D., M.P.H.,^{1,2,*} David Frame, Pharm.D., et al. Engraftment Syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts poor outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Sep; 20(9): 1407–1417.
- 136) ⁸²Afessa B, Tefferi A, Litzow MR et al. Diffuse alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 641–645.
- 137) ⁸³Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: Related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 1038–1046.
- 138) ⁸⁴Panoskaltsis-Mortari A, Griese M, Madtes DK et al.; American Thoracic Society Committee on Idiopathic Pneumonia Syndrome. An official American Thoracic Society

-
- research statement: Noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: Idiopathic pneumonia syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 1262–1279.
- 139) ⁸⁵Yanik GA, Ho VT, Levine JE et al. The impact of soluble tumor necrosis factor receptor etanercept on the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2008; 112: 3073–3081.
- 140) ⁸⁶Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA et al. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2003; 102: 2777–2785.
- 141) ⁸⁷Cho BS, Yahng SA, Lee SE et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. Transplantation 2010; 90: 918–926.
- 142) ⁸⁸Sonata Jodele, Tsuyoshi Fukuda, Alexander Vinks et al. Eculizumab Therapy in Children with Severe Hematopoietic Stem Cell Transplantation–Associated Thrombotic Microangiopathy. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(4):518-525.
- 143) ⁸⁹Sonata Jodele, Stella M. Davies, Adam Laneet al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. July 24, 2014; Blood: 124 (4).
- 144) ⁹⁰M Kato, K Matsumoto, R Suzuki et al.** Salvage allogeneic hematopoietic SCT for primary graft failure in children. *Bone Marrow Transplantation* (2013) 48, 1173–1178.
- 145) ⁹¹ SN Wolff. Mini-review. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. Bone Marrow Transplantation (2002) 29, 545–552.
- 146) ⁹² Yang Xiao, Jiayin Song, Zujun Jiang et al. Risk-Factor Analysis of Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. International Journal of Medical Sciences 2014; 11(6): 652-657.
- 147) ⁹³A Larocca, G Piaggio, M Podesta, et al. Boost Of CD34+-Selected Peripheral Blood Cells Without Further Conditioning In Patients With Poor Graft Function Following Allogeneic Stem Cell Transplantation. Haematologica January 2006 91: 935-940.
- 148) ⁹⁴Klyuchnikov E¹, El-Cheikh J², Sputtek A et al. CD34(+) -selected stem cell boost without further conditioning for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Mar;20(3):382-6.
- 149) ⁹⁵ Sun Y, Xu L, Liu D, et al. [Second transplantation for 22 patients with graft failure after first allogeneic stem cell transplantation].
- 150) Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2014 Aug;35(8):673-7.
- 151) ⁹⁶ Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / Под ред. В. Г. Савченко. — М.: Практика, 2012. — 1056 с.
- 152) 97 Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56.

-
- 153) ⁹⁸Bell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Northern Ireland Cancer Network, Belfast 2010. p. 1-11.
- 154) 99Schmidt N, Palma J, King A, Santolaya ME.C reactive protein and procalcitonin levels for the diagnosis of invasive bacterial infections in allogenichematopoietic stem cell transplantation recipientsRev Med Chil. 2007 Aug;135(8):982-9.
- 155) 100Manian FAA prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropeniaClin Infect Dis. 1995 Jul;21(1):114-21.
- 156)** 101Lyu YX, Yu XC, Zhu MY. Comparison of the diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. Transpl Infect Dis. 2013 Jun;15(3):290-9.
- 157) 102Brodska H, Drabek T, Malickova K, Kazda A, Vitek A, Zima T, Markova M. Marked increase of procalcitonin after the administration of anti-thymocyte globulin in patients beforehematopoietic stem cell transplantation does not indicate sepsis: a prospective study.Crit Care. 2009;13(2):R37.
- 158) 103Ortega M, Rovira M, Almela M, de la Bellacasa JP, Carreras E, Mensa J. Measurement of C-reactive protein in adults with febrile neutropenia after hematopoietic cell transplantation.Bone Marrow Transplant. 2004 Apr;33(7):741-4.
- 159)** 104Massaro KS, Macedo R, de Castro BS, Dulley F, Oliveira MS, Yasuda MA, Levin AS, Costa SF.Risk factor for death in hematopoietic stem cell transplantation: are biomarkers useful to foresee the prognosis in this population of patients?Infection. 2014 Dec;42(6):1023-32.
- 160) **105** Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: Joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). Bone Marrow Transplant 2006; 37: 249–261..
- 161) **106** Socié G, Salooja N, Cohen A et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. Blood 2003; 101: 3373–3385.
- 162) **107** Tichelli A, Rovo A, Passweg J et al. Late complications after hematopoietic stem cell transplantation. Expert Rev Hematol 2009; 2: 583–601.
- 163) **108** Rovo A, Tichelli A, Passweg JR et al. Spermatogenesis in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with age, time interval since transplantation, and apparently absence of chronic GvHD. Blood 2006; 108: 1100–1105
- 164) **109** Salooja N, Szydlo RM, Socié G et al. Pregnancy outcomes after peripheral blood or bone marrow transplantation: A retrospective survey. Lancet 2001; 358: 271–276.
- 165) **110** Armenian SH, Bhatia S. Cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation-lessons learned. Haematologica 2008; 93: 1132–1136.
- 166) **111** Tichelli A, Bhatia S, Socié G. Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol 2008; 142: 11–26.

-
- 167) **112** Campbell S, Sun CL, Kurian S. Predictors of avascular necrosis of bone in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 2009; 115: 4127–4135.
- 168) **113** Petropoulou AD, Porcher R, Herr AL et al. Prospective assessment of bone turnover and clinical bone diseases after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010; 89: 1354–1361.
- 169) **114**Rizzo JD, Curtis RE, Socié G et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009; 113: 1175–1183.
- 170) **115**Socié G, Curtis RE, Deeg HJ et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 348–357.
- 171) **116** Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo JD, Bashey A, Bredeson CN, Cairo MS, Gale RP, Horowitz MM, Klumpp TR Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood*. 2004 Dec 1;104(12):3797-803. Epub 2004 Jul 27.
- 172) **117**Hamadani M, Abu Kar SM, Usmani SZ, Savani BN, Ayala E, Kharfan-Dabaja MA Management of relapses after hematopoietic cell transplantation in T-cell non-Hodgkin lymphomas. *Semin Hematol*. 2014 Jan;51(1):73-86. doi: 10.1053/j.seminhematol.2013.11.005. Epub 2013 Nov 15.