

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
АЛЛОГЕННАЯ НЕРОДСТВЕННАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО
МОЗГА**

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Аллогенная неродственная 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
С83.0 Мелкоклеточная (диффузная)
С83.1 Мелкоклеточная с расщепленными ядрами (диффузная)
С83.2 Смешанная мелко- и крупноклеточная (диффузная)
С83.3 Крупноклеточная (диффузная)
С83.4 Иммунобластная (диффузная)
С83.5 Лимфобластная (диффузная)
С83.6 Недифференцированная (диффузная)
С83.7 Опухоль Беркитта
С83.8 Другие типы диффузных неходжкинских лимфом
С83.9 Диффузная неходжкинская лимфома неуточненная
С84 Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы
С85 Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы

C88 Злокачественные иммунопролиферативные болезни
C90 Множественная миелома и злокачественные новообразования плазмоклеточные
C91.0 Острый лимфобластный лейкоз
C91.3 Пролимфоцитарный лейкоз
C91.5 Т-клеточный лейкоз взрослых
C91.7 Другой уточненный лимфоидный лейкоз
C92.0 Острый миелоидный лейкоз
C92.1 Хронический миелоидный лейкоз
C92.3 Миелоидная саркома
C92.5 Острый миеломоноцитарный лейкоз
C92.7 Другой миелоидный лейкоз
C93 Моноцитарный лейкоз
C94.0 Острая эритремия и эритролейкоз
C94.1 Хроническая эритремия
C94.2 Острый мегакариобластный лейкоз
C95.1 Хронический лейкоз неуточненного клеточного типа
D46 Миелодиспластические синдромы
D46.0 Рефрактерная анемия без сидеробластов, так обозначенная
D46.1 Рефрактерная анемия с сидеробластами
D46.2 Рефрактерная анемия с избытком бластов
D46.3 Рефрактерная анемия с избытком бластов с трансформацией
D46.4 Рефрактерная анемия неуточненная
D46.7 Другие миелодиспластические синдромы
D46.9 Миелодиспластический синдром неуточненный
D59.5 Пароксизмальная ночная гемоглобинурия [Маркиафавы-Микели]
D60 Приобретенная чистая красноклеточная аплазия [эритробластопения]
D61.0 Конституциональная апластическая анемия
D61.3 Идиопатическая апластическая анемия
D64.4 Врожденная дизэритропоэтическая анемия

4. Сокращения, используемые в протоколе:

АА – апластическая анемия
АД – артериальное давление
 $AD_{сист}$ – системическое артериальное давление
 $AD_{сред}$ – среднее артериальное давление
аллоТКМ – аллогенная неродственная трансплантация костного мозга
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
аутоТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
ВБП – веноокклюзионная болезнь печени
ВГВ – вирусный гепатит В

ВГС – вирусный гепатит С
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВПГ – вирус простого герпеса
гаплоТКМ – гаплоидентичная трансплантация костного мозга
ГКС – глюкокортикоиды
ГСК – гемопоэтические стволовые клетки
ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДГА – диффузный геморрагический альвеолит
дл – децилитр
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДТ – дисфункция трансплантата
ЕД – единица действия
ед – единицы
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИА – инвазивный аспергиллез
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИСТ – иммуносупрессивная терапия
ИТП – аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпур
ИФА – иммунофлюорисцентный анализ
кг – килограмм
КТ – компьютерная томография
КЩС – кислотнощелочное состояние
л – литр
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛХ – лимфома Ходжкина
МДС – миелодиспластический синдром
мг – миллиграмм
МЕ – Международные Единицы
мин – минуты
мкг – микрограмм
мкмоль – микромоль
МНО – международное нормализованное отношение
нг – нанограмм
ОАК – общий анализ крови
ОЛ – острый лейкоз
ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ – острый миелобластный лейкоз
ОМТ – органы малого таза
ОРДС – острый респираторный дистресс синдром
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПВ – протромбиновое время
ПГСК – периферические гемопоэтические стволовые клетки
ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия
ПР – полная ремиссия

ПЦР – полимеразная цепная реакция
ПЭТ/КТ – позитронно-эмиссионная томография/ компьютерная томография
РКИ – рандомизированные клинические исследования
РТПХ – реакция трансплантат против хозяина
СЗП – свежезамороженная плазма
СИП – синдром идиопатической пневмонии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СРБ – С-реактивный белок
сут – сутки
ТА-ТМА – тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с трансплантацией
ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКМ – трансплантация костного мозга
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗДГ – ультразвуковая допплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
УФ-облучение – ультрафиолетовое облучение
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
ФНО – фактор некроза опухоли
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЦВК – центральный венозный катетер
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦНС – центральная нервная система
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
ЯМРТ – ядерно-магнитно-резонансная томография
DLI – donor lymphocyte infusions (transfusions), инфузии (трансфузии) донорских лимфоцитов
ASBMT – American Society for Blood and Marrow Transplantation
ATG – антитимоцитарный глобулин
БМ (КМ) – нативный костный мозг
BU – бусульфан
Flu – флуадарабин
EBMT – European Society for Blood and Marrow Transplantation
Шкала ECOG – шкала, разработанная Восточной Кооперативной Группой Исследования Рака
ESBL - Extended spectrum beta-lactamase
cGy – сантиГрей
CNI – ингибиторы кальцинеурин
CO – Clinical option
CsA – циклоспоринА
Су – циклофосфамид
D – Developmental

Es – синдромприживления
g (г)– грамм
G-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
G-ВМ – праймированный костный мозг
GNR – Generallynotrecommended
G-PB – периферическая кровь после мобилизации
Gy – Грей
IVIG – внутривенный иммуноглобулин
IPI - International Prognostic Index
Hb – гемоглобин
Ht – гематокрит
HD-Mel – высокие дозы мелфалана
HHV-6 – вирус простого герпеса 6го типа
HLA – система лейкоцитарных антигенов человека
Ida – идарубицин
IL – интерлейкины
m (м) – метр
МАС – миелоаблативный режим кондиционирования
Mel – мелфалан
MMF – мофетила миофенолат
MPA – миофеноловая кислота
MPD – метилпреднизолон
MPS – мофетила натриевая соль
MRSA – метициллин-резистентный стафилококк
MSC – мезенхимальные клетки
Mtx – метотрексат
NaCl – натрия хлорид
NMA – немиелоаблативный режим кондиционирования
NRM – nonrelapse mortality
PaO₂ – парциальное давление кислорода
FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода
PB – периферическая кровь
PCT – прокальцитониновый тест
PD – преднизолон
pEs – синдромпредприживления
PERDS - Peri-engraftment respiratory distress syndrome
PTCy – посттрансплантационноевведениециклофосфана
PTLD - Posttransplant Lymphoproliferative Disease
RIC – режим кондиционирования пониженной токсичности
RSV – респираторно-синцитиальный вирус
TBI – totalbodyirradiation
Thio – тиотепа
Tr – тромбоциты
Treo – треосульфан

Tx – таクロリムス

S – Standardofcare

sO₂ – сатурация

VRE – Vancomycin-ResistantEnterococci

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:

Аллогенная неродственная трансплантация костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток) – процедура, которая восстанавливает

кроветворение после миелотоксичного воздействия высоких доз химиопрепаратов или ионизирующего облучения (кондиционирования) с использованием гемопоэтических стволовых клеток от HLAсовместимого гонеродственного донора. [2]

Введение ГСК без предшествующего кондиционирования относят к клеточной терапии.

9. Классификация:

Не применимо.

10. Цель проведения процедуры/вмешательства:

- достижение ремиссии;
- 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 ЕВМТ в 2009 году [3].

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

Аббревиатура	Описание
Классификация показаний для ТКМ	
S	хорошо обоснованное показание, результаты ТКМ превосходят нетранспланационные 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, специализирующемся 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 аллоТКМ
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 АА у взрослых [3]

Статус заболевания	Аллогенная, донор			Аутологичная
	Сиблинг	совместимый неродственный	частично совместимый неродственный и родственный	
Нетяжелая форма	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
Тяжелая форма	S/II	S/II	CO/II	GNR/III

Показания к проведению ТКМ при МДС у взрослых [3]

Статус заболевания	Аллогенная, донор			Аутологичная
	сиблинг	совместимый неродственный	частично совместимый неродственный и родственный	
РА, РАИБ	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
РАИБт, вОМЛ в ПР 1 или ПР 2	S/II	S/II	CO/II	CO/II
Более продвинутые стадии	S/II	CO/II	D/II	GNR/III

Показания к проведению ТКМ при классической ПНГ у взрослых

Статус заболевания	Аллогенная, донор			Аутологичная
	сиблинг	совместимый неродственный	частично совместимый неродственный и родственный	
ПНГ	S/II	S/II	CO/II	GNR/III

Показания к проведению ТКМ при ОМЛ у взрослых

Статус заболевания	Аллогенная, донор			Аутологичная
	сиблинг	совместимый неродственный	частично совместимый неродственный и родственный	
ПР 1 (низкий риск)	CO/II	D/II	GNR/II	CO/I
ПР 1 (промежуточный)	S/II	CO/II	D/II	S/I
ПР1 (высокий риск)	S/II	S/II	CO/II	CO/I

ПР 2	S/II	S/II	CO/II	CO/II
ПР 3, рецидив	S/III	CO/III	D/III	GNR/III
М3 персистенция МОБ	S/II	CO/II	GNR/III	GNR/III
М3 молекулярная ПР2	S/II	CO/II	GNR/III	S/II
Рецидив или рефрактерность	CO/II	D/II	D/II	GNR

Показания к проведению ТКМ при ОЛЛ у взрослых

Статус заболевания	Аллогенная, донор			Аутологичная
	сиблинг	совместимый неродственный	частично совместимый неродственный и родственный	
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

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

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	GNR/III	S/I
Рефрактерность	D/II	D/II	GNR/III	GNR/II

Показания к проведению ТКМ при мантийноклеточной лимфоме у взрослых

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

Показания к проведению ТКМ при лимфобластнойлимфоме и лимфомеБеркита у взрослых

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

Показания к проведению ТКМ при фолликулярнойлимфоме у взрослых

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

Показания к проведению ТКМ при Т-клеточнойлимфоме у взрослых

Статус заболевания	Аллогенная, донор	Аутологичная

	сиблинг	совместимый неродственный	частично совместимый неродственный и родственный	
ПР 1	CO/II	D/II	GNR/III	CO/II
Химиочувствительный рецидив; ≥ ПР2	CO/II	CO/II	GNR/III	D/II
Рефрактерность	D/II	D/II	GNR/III	GNR/II

Показания к проведению ТКМ при множественной миеломе у взрослых

Диагноз	Аллогенная, донор			Аутологичная
	сиблинг	совместимый неродственный	частично совместимый неродственный и родственный	
Множественная миелома	CO/I	CO/II	GNR/III	S/I

Показания к проведению ТКМ при ЛХ у взрослых

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

Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- беременность;
- психические заболевания;
- неконтролируемые бактериальные, вирусные, грибковые инфекции на фоне адекватной терапии;
- отсутствие подписанного пациентом, родственниками информированного согласия на проведение гаплотКМ;
- отказ донора.

12. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:

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;
- ОАМ;
- 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;
- определение фенотипа эритроцитов;
- миелограмма;
- HLA-типирование донора по I классу (HLA-A, B) и II классу (HLA-DR);
- иммунологические исследования методом цитофлуориметрии лимфоциты CD 34, CD 3;
- исследование химеризма реципиента до ТКМ молекулярно-генетическим методом, линейного химеризма;
- исследование донорского химеризма молекулярно-генетическим методом, линейного химеризма;
- стандартноецитогенетическоеисследование;
- исследование методом FISH и молекулярно-генетическое исследование;
- лекарственный мониторинг флуориметрическим методом;
- коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, фибриноген);
- определение ферритина;
- определение СКФ;
- бактериологическое исследование сред (зaborа 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); вирус Эштейна-Барр, герпес, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ИФА;
- 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 (лимфузел, 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.

Показания для консультации специалистов:

- консультация хирурга – хирургические осложнения (инфекционные, геморрагические);
- консультация проктолога – анальная трещина, парапроктит;
- консультация гинеколога – беременность, метrorрагии, меноррагии, консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов, выбор метода овариопротекции;
- консультация гепатолога – для диагностики и лечения вирусного гепатита;
- консультация оtorиноларинголога – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха;
- консультация торакального хирурга – экссудативный плеврит, пневмоторакс, зигомикоз легких;
- консультация кардиолога – неконтролируемая АГ, хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости;
- консультация челюстно-лицевого хирурга – инфекционно-воспалительные заболевания зубо-челюстной системы;
- консультация уролога – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы;
- консультация офтальмолога – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаза и придатков;
- консультация невропатолога – острое нарушение мозгового кровообращения, менингит, энцефалит, нейролейкоз;
- консультация нейрохирурга – острое нарушение мозгового кровообращения, дислокационный синдром;
- консультация инфекциониста – подозрение на вирусные инфекции;
- консультация ревматолога – суставной синдром, дифференциальная диагностика с диффузными заболеваниями соединительной ткани;
- консультация дерматовенеролога – кожная РТПХ;
- консультация онколога – подозрение на солидные опухоли;

- консультация фтизиатра – подозрение на туберкулез;
- консультация нефролога (эфферентолог) – почечная недостаточность;
- консультация психиатра – психозы;
- консультация психолога – депрессия, анорексия;
- консультация трансфузиолога – для определения трансфузиологической тактики, после проведения ТКМ, подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом teste, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере.

13. Требования к проведению процедуры/вмешательства:

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

Поиск и активизация неродственного донора проводится в соответствии со стандартами Всемирной ассоциации доноров костного мозга (<https://www.wmda.info/images/pdf/WMDAStandards.pdf>).

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.

Использование НЕРА-фильтров снижает риск развития инфекций, вызванных плесневыми грибами рода *Aspergillus* (**Уровень доказательности А**). [4, 5, 6, 7, 8]. Влияние палат, оборудованных НЕРА-фильтрами на выживаемость неизвестно [9].

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,10]

Нейтропеническим пациентам не рекомендуется соблюдать определенную диету (**Уровень доказательности В**). [11, 12, 13, 14, 15,16].

14. Требования к подготовке пациента:

- **обследование реципиента:** 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, HLA – типирование донора и реципиента, 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 гаплоТКМ.

15. Методика проведения процедуры/вмешательства: Принципы кондиционирования

Трансплантацию костного мозга от клеточной терапии отличает приживление введенных клеток. Для обеспечения приживления необходимы два условия – супрессия иммунной системы реципиента и подготовка плацдарма для донорского кроветворения.

Выполнение данных условий обеспечивает кондиционирование (от англ. Conditioning - обработка; англ. condition - состояние; лат. conditio – условие), под которым понимают подготовительный курс перед введением ГСК, который может включать химиотерапию, лучевую терапию в некоторых случаях в комбинации с иммunoсупрессивными препаратами, направленный на очищение костного мозга от донорского кроветворения и препятствующий отторжению трансплантата.

Помимо данных функций кондиционирование также способствует элиминации минимальной остаточной болезни или в случае проведения ТКМ у пациентов вне ремиссии обеспечивает редукцию опухоли или избыточной клеточности костного мозга при талассемии, миелопролиферативных заболеваний.

Несмотря на то, что препараты для профилактики РТПХ также оказывают угнетающее влияние на иммунную систему реципиента и препятствуют отторжению донорских ГСК, они не рассматриваются как компонент предтрансплантационного кондиционирования.

Таким образом, режим кондиционирования обеспечивает достижение трех целей: [17]

- «создание пространства»;
- иммunoсупрессия;
- эрадикация остаточной болезни.

Рабочие определения интенсивности режимов кондиционирования [18]

Режим кондиционирования	Определение
МАС	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 Классический миелоаблативный режим (МАС) -

	Bu/Cy(BU 16 mg/m ² + Cy 120 mg/kg) – протокол PeterJ. Tutschka. [19]
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. Классический режим пониженной токсичности (первоначально до появления термина относимый к NMA) был предложен Shimon Slavin – Flu/Bu (Flu 150 mg/m ² + Bu 8 mg/kg). [20]

Режимы ВЕАМ, ранее также относили к режимам пониженной интенсивности, но в настоящее время считают миелоаблативным (**Уровень доказательности D**). [21]

Одним из способов уменьшения токсичности режимов кондиционирования является использование «новых» алкилирующих препаратов – треосульфана вместо бусульфана и мелфалана и бендамустина вместо кармустина (курс ВЕАМ) и внутривенного бусульфана.

Кондиционирование на основе треосульфана может использоваться для неопухолевых заболеваний [22, 23], идиопатического миелофиброза [24], рефрактерными неходжкинскими лимфомами [25] (**Уровень доказательности D**). Наиболее часто треосульфан используется в комбинации с флюдарабином при миелодиспластическом синдроме и ОМЛ у пациентов, которым не может быть проведено более токсичное кондиционирование (**Уровень доказательности D**). [26, 27, 28]

Бендамустин менее токсичен в сравнении с кармустином и может использоваться в режиме ВЕАМ вместо кармустина (**Уровень доказательности D**). [29] Бендамустин также может использоваться для предтрансплантационного кондиционирования в комбинации с мелфаланом при множественной миеломе [30] или флюдарабином и ритуксимабом (BFR) при лимфомах [31] (**Уровень доказательности D**).

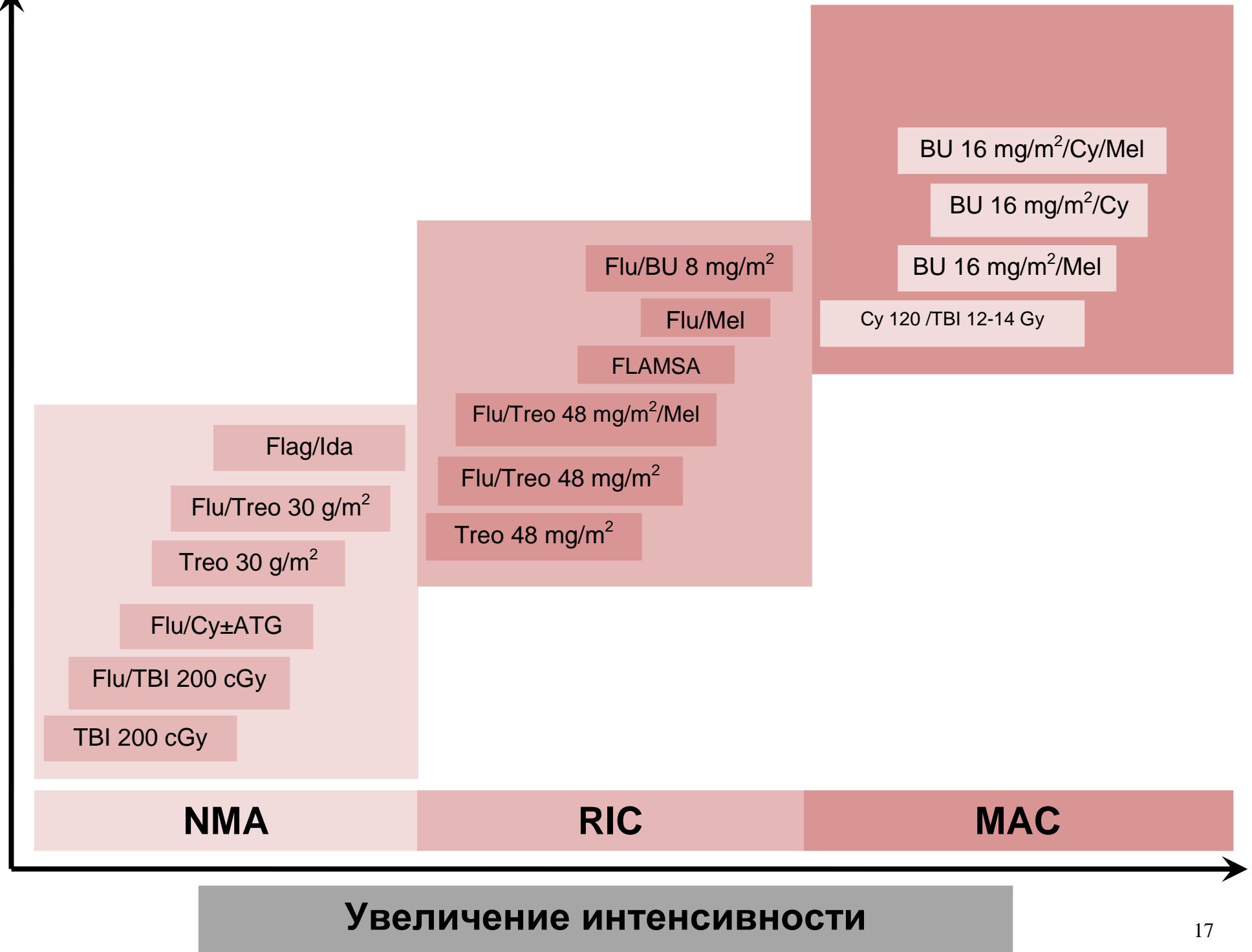
Внутривенный бусульфан в сравнении с пероральной формой менее токсичен (ниже риск развития веноокклюзионной болезни и меньше летальность, связанная с трансплантацией) (**Уровень доказательности D**). [32]

При трансплантации у пациентов с острыми лейкозами в первой ремиссии эффективность MACи RICэквивалентна. [33, 34, 35, 36]

У пациентов с острыми лейкозами в первой/второй ремиссии рекомендуется проводить кондиционирование в режиме пониженной интенсивности (RIC) (**Уровень доказательности A**).

Распределение режимов кондиционирования по интенсивности и токсичности представлено на рисунке.

Увеличение токсичности



Увеличение интенсивности

Классические режимы кондиционирования

МАС: 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	До 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 Ви						+	+		
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.

RIC:Flu/BU (Shimon Slavin)

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-10	Д-9	Д-8	Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	До ТКМ
Флударабин	30мг/м ² /сут	С Д-7 по Д-2, развести в 250 мл 0,9%NaCl, в/в инфузия, в течение 30 мин	+	+	+	+	+	+					
Бусульфан [^]	4 мг/кг/сут	С Д-7 по Д-4, разделить на 4 приема: 06 ⁰⁰ , 12 ⁰⁰ , 18 ⁰⁰ , 24 ⁰⁰ ,внутрь		++ ++	++ ++								

[^]Бусульфан может быть заменен на бусульфекс в дозе 1,0 мг/кг.

RIC: FLAMSA[^]

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-12	Д-11	Д-10	Д-9	Д-8 Д-3	Д-2	Д-1	До ТКМ
Флударабин	30мг/м ² /сут	С Д-11 по Д-8, и Д-4, Д-3, развести в 0,9% NaCl, в/в инфузия, в течение 30 мин	+	+	+	+				
Амсакрин	100мг/м ² /сут	С Д-11 по Д-8; развести в 500 мл 5% глюкозы; в/в инфузия, в течение 2 часов, ч/з 2 часа после флударалина	+	+	+	+				
Цитарабин	2г/м ² /2р/сут	с Д-11 по Д-8; развести в 500 мл 0,9%NaCl, в/в инфузия, в течение 3 часов, ч/з 4 часа после флударалина	+	+	+	+				

[^]К данному режиму возможно добавление тотального облучения тела, мелфалана, треосульфана, циклофосфана и антитимоцитарного глобулина [37]

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.

NMA:Flu/Cy±ATG

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0/ТКМ
Флударабин	30мг/м ² /сут	С Д-5 по Д-2, развести в 250 мл 5% глюкозы, в/в инфузия, в течение 30 мин	+	+	+	+		
Циклофосфамид	30 мг/кг/сут	С Д-5 по Д-2, развести в 500 мл 0,9%NaCl, в/в инфузия, в течение 1 часа	+	+	+	+		
Уромитексан	30мг/кг/сут	С Д-5 по Д-2, развести в 500 мл 5% глюкозы, в/в инфузия, начать за 1 час до циклофосфана, в течение 24 часов	+	+	+	+		
ATG	20 мг/кг/сут	С Д-5 по Д-2, развести в 0,9% NaCl (4 мг/мл), в/в инфузия, в течение 12 часов	+	+	+	+		

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			++	++	++	++			
Цитарабин	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.

MAC: HD-Mel

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

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: Flu/Treo 48 г/м²/Mel

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0/ТКМ
Флударабин	30мг/м ² /сут	С Д-7 по Д-3, развести в 250 мл 5% глюкозы, в/в инфузия, в течение 30 мин	+	+	+	+	+			
Треосульфан	16г/м ² /сут	С Д-5 по Д-3; развести в 1000 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						+		

RIC: Flu/Treo 48 г/м²

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	+	+	+	+	+		
Треосульфан	16г/м ² /сут	С Д-6 по Д-4; развести в 1000 мл 0,9%NaCl, в/в инфузия, в течение 1 часа	+	+	+				

RIC: Treo 48 г/м²

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	+	+	+					

NMA: Flag/Ida

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-7	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		+	+	+	+	+	+		
Филграстим	300 мкг/сут	С Д-7 до восстановления; п/к	+	+	+	+	+	+	+		+
Идарубицин	10мг/м ² /сут	Д-6, Д-4, Д-2; развести в 50 мл 0,9%NaCl; в/в инфузия, в течение 15 мин, ч/з 2 часа после флударабина		+		+			+		
Цитарабин	2г/м ² /2р/сут	С Д-6 по Д-2; развести в 500 мл 0,9%NaCl, в/в инфузия, в течение 3 часов, ч/з 4 часа после флударабина		+	+	+	+	+	+		

NMA: Flu/Treo 30g/m²

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	+	+	+	+	+		
Треосульфан	10г/м ² /сут	С Д-6 по Д-4; развести в 1000 мл 0,9%NaCl, в/в инфузия, в течение 1 часа	+	+	+				

NMA:Treo 30g/m²

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0/ТКМ
Треосульфан	10г/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) [38]

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-13	Д-12 Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТК М	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) [39]

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) [40]

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.

NMA: Су/TBI(для лимфомы Ходжкина)

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТКМ
Циклофосфан	14,5 мг/кг/сут	Д-6, Д-5; развести в 500 мл 0,9%NaCl; в/в инфузия, в течение 1 часа, не ранее, чем ч/з 24ч после Ви	+	+			
Уромитексан	14,5 мг/кг/сут	Д-6, Д-5, развести в 500 мл 5% глюкозы, в/в инфузия, начать за 1 час до циклофосфана, в течение 24 часов	+	+			
TBI	200 cGy	Д-1, 7 cGy в минуту				+	

NMA: Flu/TBI(для лимфомы Ходжкина)

Название	Доза	Способ введения	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0
----------	------	-----------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

препарата									ТК М
Флударабин	30 мг/м ² /сут	С Д-6 по Д-2, развести в 250 мл 5% глюкозы, в/в инфузия, в течение 30 мин	+	+	+	+	+		
TBI	200 cGy	Д-1, 7 cGy в минуту						+	

NMA: TBI(для лимфомы Ходжкина) [41]

Название препарата	Доза	Способ введения	Д0 ТК М
TBI	2 Gy	Д0, 7 cGy в минуту	+

NMA: Thio/Cy(для лимфомы Ходжкина) [42]

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0/ТКМ
Тиотепа	10 мг/кг/сут	Д-5, развести в 500 мл 0,9% NaCl, в/в инфузия, в течение 30 мин	+					
Циклофосфамид	50 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 Ви			+	+		
Уромитексан	50 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			+	+		

Выбор источника ГСК

По данным мета-анализа 9 рандомизированных исследований при использовании в качестве источника ГСК костного мозга ниже частота хронической экстенсивной РТПХ и более длительное время повышения уровня нейтрофилов и тромбоцитов. [43] Значимых различий в общей, безрецидивной выживаемости, смертности, ассоциированной с трансплантиацией и частоте острой РТПХ не выявлено.

Для проведения аллотКМ в качестве источника ГСК может использоваться костный мозг, периферические ГСК или их комбинация (уровень доказательности В). [44]

Профилактика РТПХ

1. Циклоспорин А/Такролимус.

а) Расчет дозы

Дни введения	с -1 по +3	с +4 по +14	с +14 по +180
Доза CsA	2,5 мг/кг x2 р/сут, в/в (нагрузочная доза)	1,5 мг/кг x2 р/сут, в/в	5,0 мг/кг x2 р/сут, внутрь
Доза Tx	0,03 мг/кг/сут, в		

виде суточной инфузии		
--------------------------	--	--

CsA вводится с -1 дня, стартовая доза – 2,5 мг/кг х2р/сут, в/в. Далее с +4 дня доза редуцируется до 1,5 мг/кг х2 р/сут.

Начальная доза Tx 0,03 мг/кг/сут. Препарат вводится в виде суточной инфузии.

Дальнейшая доза препарата корректируется в зависимости от концентрации в крови (целевой уровень CsA 150 – 400 нг/мл; Tx 5 – 15 нг/мл). Перевод на пероральный прием проводится с +14 дня, или при наличии возможности (отсутствие выраженного мукозита, симптомов острой РТПХ с поражением кишечника и т.д.), в дозе 5 мг/кг х2 р/сут.

b) Правила введения CsA/Tx:

- CsA. 1мл раствора циклоспорина разводится на 20 – 100 мл 0,9% раствора NaCl или 5% раствора декстрозы. Приготовленный раствор нельзя хранить более 24 часов. Вводится препарат в течение 2 – 6 часов.
- Tx. Препарат разводится в 0,9% растворе NaCl или 5% растворе декстрозы, концентрация должна быть равна 0,004 – 0,02 мг/мл. Приготовленный раствор хранится не более 24 часов в стеклянном или полиэтиленовом контейнере. Нельзя смешивать с растворами с pH ≥9 (например ганцикловир, ацикловир).

c) Коррекция дозы CsA/Tx:

- нагрузочная доза не корректируется, за исключением достижения токсической концентрации;
- при повышении уровня креатинина >50% от исходного (зафиксированного до начала приема CsA/Tx), доза редуцируется на 50%;
- при снижении уровня креатинина до нормы, доза CsA/Tx увеличивается на 25%;
- при повышении уровня концентрации циклоспорина в крови до 450-500 нг/мл, доза препарата редуцируется на 25%;
- при повышении уровня концентрации циклоспорина в крови до >500 нг/мл прием CsA прекращается на 24-48ч и возобновляется в дозе редуцированной на 25%, после нормализации концентрации препарата в крови;
- при повышении уровня концентрации такролимуса в крови до 30 нг/мл, доза препарата редуцируется на 50%;
- при повышении уровня концентрации такролимуса в крови >30 нг/мл прием Tx прекращается на 24-48ч и возобновляется в дозе редуцированной на 50%, после нормализации концентрации препарата в крови;
- при повышении уровня креатинина ≥177 мкмоль/л, CsA/Tx заменяется на метилпреднизолон в дозе 0,5 мг/кг х2 р/сут, в/в, до нормализации уровня креатинина. Если продолжительность

применения CsA/Tx <14 дней, отмена MPD производится одномоментно;

- при развитии ТМА, CsA/Tx заменяется на MPD в дозе 0,5 мг/кг х2 р/сут, в/в.

d) Мониторинг концентрации CsA/Tx:

- уровень CsA/Tx мониторируется 2 раза в неделю – понедельник, четверг;
- если концентрация CsA/Tx ниже терапевтической, доза эскалируется на 25%;
- если необходимо увеличить дозу CsA>150%, изменяется кратность введения с 2 до 4 р/сут;
- соотношение внутривенной дозы к пероральной – CsA 1:2, Tx 1:4;
- при использовании CsA/Tx необходимо мониторировать уровень магния в сыворотке крови. [45]

e) Лекарственное взаимодействие:

- Препараты, значительно повышающие концентрацию CsA/Tx в крови:
противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, клотrimазол); макролидные антибиотики (эритромицин, кларитромицин, джозамицин); ингибиторы ВИЧ протеаз (ритонавир); нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил, даназол; этинилэстрадиол; омепразол; нефазодон.

При данной комбинации может потребоваться снижение дозы CsA/Tx.

• Потенциальные ингибиторы CsA/Tx:

бромокриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтинодрон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин; рифампицин, фенитоин, зверобой (*Hypericum perforatum*), карбамазепин, метамизол, изониазид.

- CsA/Tx потенциально способен снизить клиренс фенобарбитала, гормональных контрацептивов и антипирина.
- Одновременное применение CsA/Tx с препаратами, обладающими нефро- или нейротоксичностью (например, аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, ко-тримоксазол, НПВС, ганцикловир, ацикловир), может способствовать усилению этих эффектов.
- CsA/Tx может способствовать развитию или усиливать гиперкалиемию (следует избегать одновременного применения калия или калийсберегающих диуретиков в высоких дозах).

f) Смена Tx и CsA.

При необходимости замены CsA на Tx и наоборот, отменяют введение стартового препарата и через 24 часа начинается введение

заменяющего препарата, при условии, что концентрация стартового препарата в крови не превышает терапевтическую.

г) Tx vsCsA.

CsA и Tx применяются в качестве профилактики РТПХ в комбинации с другими препаратами. Часто используются схемы CsA/Tx+Mtx, CsA/Tx+MMF. Исследования показали, что при использовании комбинаций CsA+Mtx и Tx+Mtx, частота и тяжесть развития РТПХ не различались (**уровень доказательности А**). [46]

Также, при использовании схемы Tx+MMF тяжелые острые РТПХ развивались чаще, чем при использовании Tx+Mtx. Частота и тяжесть хронической РТПХ при использовании данных комбинаций не отличалась (**уровень доказательности А**). [47]

Циклофосфамид.

Су применяется в дозе 50 мг/кг/сут, в виде внутривенной инфузии, в течение одного часа в +3 и +4 дни (метод L. Luznik) (**уровень доказательности D**). [48]

Для профилактики геморрагического цистита, ассоциированного с использованием высоких доз Су, используется уромитексан в эквивалентной дозе. 25% дозы уромитексана вводится за 1 час до введения Су. Введение остальной дозы проводится в виде суточной инфузии. Препарат разводится в 5% растворе декстрозы.

Первоначально схема использовалась для ГаплоТКМ, но в настоящее время Сув монорежиме применяется также при совместимой аллоТКМ. [49]

Метотрексат.

а) Схема введения

Доза Mtx	Д+1	Д+3	Д+6
День и способ введения [^]	10 или 15 мг/м ² , в/в	10 мг/м ² , в/в	10 мг/м ² , в/в

^{^^} Для пациентов, у которых введение взвеси ГСК делится на 2 дня, дни введения Mtx переносятся: Д+2, Д+4, Д+7; соответственно, при введении взвеси ГСК в течение 3х дней, дни введения Mtx: Д+3, Д+5, Д+8.

Mtx в дозе 10 или 15 мг/м² вводится внутривенно в Д+1, не менее чем, через 24 часа после ТКМ; в дозе 10 мг/м² – Д+3, Д+6. Доза препарата редуцируется при развитии печеночной недостаточности, почечной недостаточности, мукозите, накоплении жидкости в полостях организма.

б) Коррекция дозы Mtx при печеночной недостаточности:

Уровень билирубина (мкмоль/л)	Редукция дозы Mtx (%)
<34	0

34 – 50	25
51 – 100	50
>100	100

с) Коррекция дозы Mtx при почечной недостаточности:

Клиренс креатинина (мл/мин)	Редукция дозы Mtx (%)
>85	0
65 – 84	25
50 – 64	50
<49	100

д) Коррекция дозы Mtx в зависимости от степени мукозита:

Степень мукозита	Редукция дозы Mtx (%)
I	25
II	50
III	100
IV	100

- е) При накоплении жидкости в полостях организма (плевральный выпот, асцит и т.д.), ее необходимо дренировать. После дренирования жидкости, доза Mtx редуцируется на 25% в первом введении (при отсутствии выпота, дальнейшие введения проводятся в стандартных дозах). При отсутствии возможности дренирования жидкости, введение Mtx противопоказано.
- ф) Кальция фолинат. Всем пациентам, проводится введение фолиевой кислоты, в дозе 30 мг/м², через 24ч после первой инфузии Mtx; через 30ч – после второй инфузии и через 36ч – после третьей инфузии. [KFS]

Мофетила микоферолат/микоферолат натрия/микофероловая кислота.

а) Расчет дозы.

MMF назначается в дозе 30 мг/кг, в 2 приема, но не более 3000 мг/сут. При смене MMF на MPS/MPA доза меняется следующим образом: 1000 мг MMF = 720-750 мг MPS/MPA. [50]

Прием MMF/MPS/MPA продолжается до дня +35. При развитии острой РТПХ длительность применения MMF/MPS/MPA может быть увеличена.

б) Правила применения.

- Может применяться внутривенно и перорально;
- при развитии диареи или желудочно-кишечного кровотечения MMF/MPS/MPA должен быть немедленно отменен;

- при развитии нейтропении IV степени в посттрансплантационном периоде, сохраняющейся более 21 дня, при исключении других причин, необходимо редуцировать дозу MMF/MPS/MPA на 20%;
 - концентрация MMF/MPS/MPA не мониторируется. [45];
- MMF/MPS не эффективен в монорежиме, применяется только в комбинации с другими иммуносупрессивными препаратами (**уровень доказательности А**). [51]

Антитимоцитарный глобулин.

ATG может использоваться для профилактики РТПХ в комбинации с другими препаратами. Доза выбирается в зависимости от вида:

- Лошадиный – 10-20 мг/кг/сут.
- Кроличий – 2,5 (максимально до 5) мг/кг/сут

Обязательно проводится премедикация: PD или MPD1 мг/кг в/в, перед каждым введением ATG. [45]

Анализ применения ATG в качестве профилактики РТПХ, показал значительное снижение частоты жизнеугрожающей острой РТПХ (GradeIII-IV) при использовании ATG. Однако сопоставимые данные были доступны только в отношении кроличьего ATG. Тем не менее, снижения частоты развития острой РТПХ не отмечалось (**уровень доказательности А**). [52]

Использование ATG при неродственной аллотКМ является стандартным подходом.

ГКС.

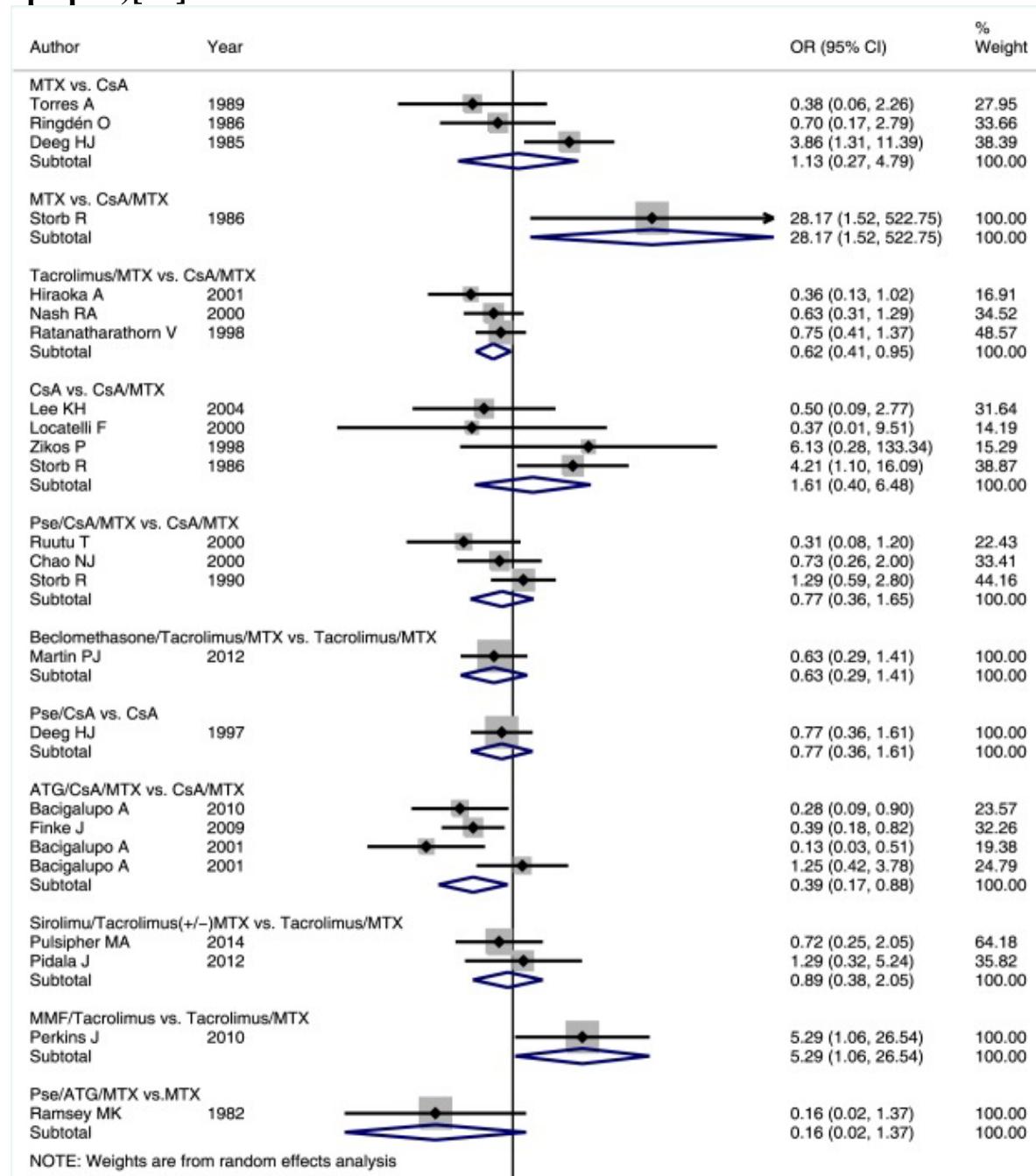
ГКС используются для профилактики РТПХ, в качестве альтернативы при развитии выраженных побочных эффектов и/или наличии противопоказаний к использованию других препаратов. Добавление ГКС к другим иммуносупрессивным препаратам, не повышает эффективности профилактики РТПХ.

Используются PD или MPD в дозе 0,5 мг/кг х2р/сут, в/в. При длительности использования >14 дней, отмена ГКС проводится постепенно.[45]

Длительность применения препаратов.

- длительность применения соответствует параметрам описанным выше (описание препаратов);
- при развитии гематологического рецидива, все иммуносупрессивные препараты отменяются немедленно;
- при развитии молекулярного рецидива, иммуносупрессивная терапия отменяется в течение 2-4 недель. [53]

2. Сравнение различных режимов профилактики РТПХ (форест-график)[54]



Трансплантация ГСК

Требования к клеточности трансплантата

В качестве источника ГСК может использоваться:

- нативный (BM) или праймированный (G-BM) костный мозг;
 - периферическая кровь после мобилизации (G-PB);
- Наиболее часто используются G-PB.

Конечная доза CD34+ клеток в трансплантате менее 2.0×10^6 клеток/кг массы тела реципиента расценивается как плохая мобилизация. [55,56]

Для проведения неродственной трансплантации взвесь ГСК не подвергают криоконсервации и она должна быть доставлена в трансплантационный центр (отделение) в течение 24-48 часов после забора.

ГСК в процессе транспортировки не должны подвергаться воздействию ионизирующего излучения.

Процедура инфузии ГСК

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

При введении более 200 мл взвеси ГСК, наличии анти-А или анти-В антител у реципиента (титр более 1:16), большой или двунаправленной (комбинированной) несовместимости по системе АВ0 предварительно проводится гидратация – 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия в/в со скоростью 1 мл/мин одновременно с инфузией ГСК, 2 мл/мин через 30 минут и при хорошей переносимости – 3 мл/мин.

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

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 – диазepam 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, гемоглобина, прямой и непрямой пробы Кумбса.

При проведении ТГСК, пациенты могут нуждаться в интенсивной поддержке компонентами крови. Трансфузии компонентов крови, в свою очередь, приводят к различным осложнениям:

- инфицирование реципиента – самое распространенное осложнение, в связи с чем, все компоненты крови должны проходить микробиологическое тестирование на вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию и сифилис;

- развитие острой РТПХ, ассоциированной с трансфузией компонентов крови;
- синдром острого повреждения легких, ассоциированный с трансфузией компонентов крови;
- аллоиммунизация эритроцитов приводит к трудностям при подборе совместимого донора компонента крови;
- аллоиммунизация лейкоцитарных антигенов приводит к развитию рефрактерности к трансфузии тромбоцитов.

Поэтому очень важно выбрать правильную тактику в отношении трансфузионной поддержки.

Показания для трансфузии компонентов крови:

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.

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, MNSs;
- 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).

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;
- при обнаружении антител, трансфузию тромбоцитов необходимо проводить от HLA-совместимого донора.

Свежезамороженная плазма (уровень доказательности D).

- объем СЗП для трансфузии равен 10-15 мл/кг;
- показания для трансфузии СЗП:
 - тяжелые заболевания печени, вызывающих значительные дефекты факторов свертывания;
 - тяжелый ДВС синдром;
 - плазмаферез;
 - 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.

Несовместимость донора и реципиента по АВО-системе.

Более 25% HLA-совместимых сиблинов несовместимы по АВО-системе. В посттрансплантационном периоде изменение группы крови и циркуляция алло-агглютининов реципиента приводит к определенным сложностям при проведении трансфузий.

Типы несовместимости по АВО-системе:

- Большая (Б) – присутствие алло агглютининов анти-А, -В или -AB в плазме реципиента, реактивных к эритроцитам донора (например, реципиент O + донор A).
- Малая (М) – присутствие алло агглютининов анти-А, -В или -AB в плазме донора, реактивных к эритроцитам реципиента (например, реципиент A + донор O).
- Двунаправленная (Д) – наличие активных агглитининов в плазме реципиента и донора (например, реципиент B + донор A).

Определение вида несовместимости донора и реципиента по АВО-системе

Группа крови донора	0 (I) $\alpha\beta$	A (II) β	B (III) α	AB (IV)
Группа крови Реципиента	совм	Б	Б	Б
0 (I) $\alpha\beta$	совм	Д	Д	Д
A (II) β	М	совм	Д	Д
B (III) α	М	Д	совм	Д
AB (IV)	М	М	М	совм

Правила выбора группы крови компонента с учетом несовместимости по АВО-системе

Компонент крови	Эритроцитарная взвесь/масса	Свежезамороженная плазма	Концентрат тромбоцитов
Несовместимость	Реципиент	Донор	Донор
Б	Донор	Реципиент	Реципиент
М	0 (I)	AB (IV)	AB (IV)

Осложнения, ассоциированные с несовместимостью по АВО-системе:

- Острый гемолиз при трансфузии взвеси ГСК. При большой несовместимости высока вероятность развития острого гемолиза при проведении трансфузии ГСК. Уменьшение контаминации эритроцитами аферезного продукта значительно снижает риск развития данного осложнения (уровень доказательности D).[57]
- Истинная красноклеточная аплазия, задержка восстановления эритропоэза и увеличение потребности в трансфузиях. При RIC режимах кондиционирования сохраняется больше В-клеток и плазматических клеток реципиента, чем при MAC режимах. Аллоагглютинины реципиента могут персистировать в сыворотке крови достаточно длительное время. Исследования показывают, что циркуляция аллоагглютининов реципиента увеличивает риск развития истинной красноклеточной аплазии, длительность

восстановления эритропоэза и потребность в трансфузиях(**уровень доказательности С**). [58, 59]

- Синдром лимфоцитов-пассажиров – отдаленная гемолитическая реакция, возникающая при малой несовместимости, вследствие вторичного ответа посредством В-клеток памяти трансплантата, который стимулируется антигенами АВО реципиента. Этот феномен развивается на 7-14 день после ТКМ, главными клиническими признаками являются анемия и желтуха(**уровень доказательности D**).[59]
- Общие исходы ТКМ. Несовместимость по АВО-системе может повлиять не только на приживление эритроцитарного ростка, но и на общую выживаемость, безрецидивную выживаемость и частоту развития РТПХ.

Лейкодеплеция и аллоиммунизация.

Трансфузия лейкоцитов может вызывать аллоиммунизацию к лейкоцитарным антигенам человека I класса. Клинически данная реакция проявляется без фебрильной лихорадки и гемолитических реакций на трансфузии, однако это приводит к образованию антител к нейтрофирам, тромбоцитам, белкам плазмы и цитокинам, таким как интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8) и фактор некроза опухоли (TNF- α), которые накапливаются в длительно хранящихся компонентах крови (особенно в концентрате тромбоцитов)(**уровень доказательности А**). [60,61]

HLA-сенсибилизация приводит к разрушению HLA-несовместимых тромбоцитов и, как следствие – рефрактерности к трансфузиям тромбоконцентрата. Исследования показали, что удаление лейкоцитов до $<5 \times 10^6$ кл/л, снижают частоту аллоиммунизации до 97% у пациентов с гемобластозами(**уровень доказательности А**). [62]

РТПХ, ассоциированная с трансфузией.

Жизнеспособные лимфоциты, содержащиеся в компонентах крови, могут размножаться и вызывать РТПХ у реципиентов. В >90% случаев данное осложнение является фатальным. Клинические проявления: лихорадка, сыпь, диарея, дисфункция печени и панцитопения. Диагноз подтверждается посредством обнаружения лимфоцитов донора в тканях реципиента при гистологическом исследовании (**уровень доказательности D**). [63] Гамма- или рентген-облучение компонентов крови подавляет пролиферацию лимфоцитов и снижает риск развития РТПХ, ассоциированной с трансфузией (**уровень доказательности D**). [64]

Облучение компонентов крови.

Компоненты крови, требующие облучения	Компоненты крови, не требующие облучения
--	---

Цельная кровь	СЗП
Эритроцитарная взвесь/масса	Криопреципитат
Концентрат тромбоцитов	Внутривенный иммуноглобулин
Гранулоциты	Альбумин

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. Повреждение эндотелия, также играет роль в развитии РТПХ. Ниже приведены синдромы, имеющие наиболее четкие критерии и описание.

Геморрагический цистит.

Тяжелое осложнение раннего посттранспланационного периода, ассоциированное с инфекционными заболеваниями и/или применением высоких доз Су (частота встречаемости 5-25%). [65]

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

Оценка степени гематурии:

- I степень – обнаружение эритроцитов только при микроскопическом исследовании;
- II степень – обнаружение эритроцитов при микроскопической оценке;
- III степень – образование сгустков, без задержки мочи;
- 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/или профилактики РТПХ, 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:

- 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**);

- непрерывное орошение мочевого пузыря физиологическим раствором (трансуретрально) (**уровень доказательности D**);
- 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 [66, 67, 68, 69].

Фактор риска	Низкий риск < Высокий риск
Тип трансплантации	Сингенная/аутологичная < Аллогенная
Тип донора	Сиблинг < 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 трансаминаз до ТКМ	Нормальный < Повышенный
Количество ТКМ	Первая < Вторая
Предшествующее облучение печени	Нет < Да
Состояние паренхимы печени	Фиброз < Цирроз/инфилтрация
ЦМВ-статус	Отрицательный < Положительный
Лихорадка во время проведения кондиционирования	Отсутствие < Наличие

a) **Диагностика.** Диагностические критерии:

- Критерий 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. Осуществляется 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, флегбосклероз, 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 [66].

b) 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, констрктивному перикардиту, застойной сердечной недостаточности, почечной недостаточности);
- другие причины (панкреатический асцит, хилезный асцит или инфильтрация печени).

c) Профилактика ВБП [66].

- 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%) [69];
- гепарин натрия: 100 МЕ/кг/сут в виде продленной инфузии; (уровень доказательности D)
- 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 B) [70]
- низкомолекулярные гепарины: эноксапарин 40 мг/сут или фраксипарин 5000 ЕД/сут; (уровень доказательности D)
- дефибротид: только одно рандомизированное исследование у детей показало редукцию частоты ВБП при использовании дефибротида (уровень доказательности C)[71].

а) Лечение. [66, 72]

Первая линия терапии:

- 1) Симптоматическая(уровень доказательности D):
 - Ограничение приема жидкости и 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 B) [73]
 - 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.

Диагностические критерии (TR Spitzer) [74]:

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).

Лечение Es заключается в применении ГКС 1мг/кг x2 р/сут (уровень доказательности D).

Диффузный геморрагический альвеолит.

Систематическое использование бронхоскопии и анализ бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) для обследования пациентов, позволило дифференцировать ДГА от синдрома идиопатической пневмонии. [75]

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.

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%).

Факторы риска: пожилой возраст, предшествующее облучение грудной клетки, использование ТВИиМАС режима кондиционирования.

Лечение. Высокие дозы ГКС (MPD 250-500 мг каждые 6 часов, 4-5 дней, с постепенной отменой в течение 2-4 недель) (**уровень доказательности D**).

Синдром идиопатической пневмонии.

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. [76,77]

Диагностика. Диагноз СИП устанавливается при наличии следующих факторов:

1. Обширное повреждение альвеол (подтвержденное клинически, рентгенологически и/или функциональными тестами);
2. Отсутствие активной инфекции нижних дыхательных путей (все посевы и исследования БАЛ или биоптата легкого отрицательные);
3. Отсутствие сердечной дисфункции, острой почечной недостаточности или ятрогенной перегрузки жидкостью.

Дифференциальный диагноз СИП необходимо проводить в зависимости от локализации повреждения:

1. паренхима легких: острый интерстициальный пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром;
2. эндотелий дыхательных путей: облитерирующий бронхиолит или криптогенная организующаяся пневмония;
3. эндотелий сосудов: PERDS (форма Es), или ДГА.

Факторы риска: интенсивный режим кондиционирования, использование ТВИ, аллогенная ТКМ, пожилой возраст пациента, острый лейкоз или МДС, наличие РТПХ.

Лечение (уровень доказательности D):

1. меры поддерживающего ухода (включая инвазивную и неинвазивную ИВЛ, гемофильтрацию);
 2. антибактериальные препараты широкого спектра действия;
 3. ГКС в монорежиме не имеют доказанной эффективности;
 4. Этанерцепт 0,4 мг/кг, п/к, 2 раза в неделю, 8 введений, в сочетании с ГКС имеют наиболее доказанную эффективность;
- [78]

Исход. 60-80% пациентов с СИП погибают вследствие прогрессирующего нарушения дыхательной функции.

Тромботическая микроангиопатия, 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) [79]:

- 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 [EBMT].

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, получавших TBI, ингибиторы кальциневрина (CNI), сиролимус, при ненеродственной или частично несовместимой ТКМ, развитии РТПХ, аспергиллеза, выиных инфекций (ЦМВ, аденоиных инфекция). Влияние интенсивности кондиционирования, на развитие ТМА не доказано. [EBMT]
- f) Различают 2 формы ТМА:
- ТМА связанная с токсичностью CNI – развивается как микроангиопатическая гемолитическая анемия с симптомами нефротоксичности или нейротоксичности. Классически, данный вид ТМА развивается в раннем посттранспланационном периоде, связан с использованием CNI и, как правило, все симптомы полностью обратимы после прекращения введения данных препаратов.
 - ТМА, несвязанная с токсичностью CNI 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 тромбоцитопенией. Данная форма ТМА может быть связана с РТПХ, вирическими 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 CNI, без

снижения дозы. В данном случае меняются препараты в режиме профилактике РТПХ (возможна замена на ГКС, ММФ и т.д.). 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 ингибиторакомплемента 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 (**уровень доказательности D**) [80].

Неприживление трансплантата, отторжение трансплантата, дисфункция трансплантата.

- a) Неприживление трансплантата констатируется при не достижении 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. [81]
- 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. [82]

- c) Дисфункция трансплантата (ДТ) диагностируется при развитии 2х или 3х-ростковой цитопении (гемоглобин <100 г/л, количество нейтрофилов $<1,0 \times 10^9$ /л, количество тромбоцитов $<30 \times 10^9$ /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 л, 20-30л, 30-40л, >40 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. [83]

- d) Лечение неприживления и отторжения трансплантата необходимо начинать незамедлительно после установки диагноза.

- **G-КСФ:** 5 мкг/кг/сут $\times 10$ дней или до повышения уровня нейтрофилов $\geq 3 \times 10^9$ /л, +2 следующих дня (**уровень доказательности D**). [45]
- **Иммуносупрессивная терапия:** Су 60 мг/кг/сут $\times 2$ дня + ATG 30 мг/кг, 12-часовая инфузия после циклофосфана, всего 2 введения (**уровень доказательности D**). [45]
- **Boost-инфузия** (**уровень доказательности D**). [84,85]
- **Вторая трансплантация** (**уровень доказательности D**).[86]

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**). [87, 88, 89]

Рекомендуемые препараты:

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

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**). [90]

Использование Г-КСФ может сократить период нейтропении, и, как следствие, снизить риск инфекционных осложнений, однако доказанного снижения смертности данные препараты не оказывают. Таким образом, вопрос применения Г-КСФ остается спорным, и рекомендаций по его использованию нет (**Уровень доказательности С**). [91,92]

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.

Профилактическое применение IVIG не показано пациентам после ТКМ (**Уровень доказательности А**). [93]

Профилактика вирусных инфекций.

Профилактика цитомегаловирусной инфекции.

ЦМВ-серонегативным реципиентам, для снижения риска заражения ЦМВ-инфекцией необходимо проводить трансфузии препаратов крови от серонегативных доноров (**уровень доказательности С**). [94]

Все реципиенты, имеющие риск развития ЦМВ-инфекции после ТКМ (т.е. ЦМВ-серопозитивные реципиенты, ЦМВ-серонегативные реципиенты, получающие ГСК от ЦМВ-серопозитивных доноров), должны получать профилактическую терапию.

Рекомендуемые препараты:

- Ганцикловир: индукция (начинается с момента приживления) – 5 мг/кг х2 р/сут, в/в, 5-7 дней; поддержка – 5 мг/кг/сут, в/в, до Д+100(**уровень доказательности А**) [95].
- Ацикловир 500 мг/м² х3 р/сут, в/в или 800 мг х4р/сут, внутрь (необходимо проводить скрининговое обследование на предмет реактивации ЦМВ-инфекции)(**уровень доказательности А**). [96]
- Валацикловир 2 гр х3-4 р/сут, внутрь (необходимо проводить скрининговое обследование на предмет реактивации ЦМВ-инфекции) (**уровень доказательности А**). [97]

Профилактика инфекции, вызванной вирусом Эпштейн-Барра.

В настоящее время применение противовирусных препаратов с целью профилактики инфекций, вызванных вирусом Эпштейн-Барра, не рекомендуется, в связи с отсутствием данных об эффективности (**уровень доказательности D**).

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 C**). [98]
- Валацикловир 500 мг, 1-2 р/сут, внутрь (**уровень доказательности C**). [99]

Профилактика гриппа.

Реципиенты со сроком менее 6 месяцев после аллоТКМ должны получить химиопрофилактику ингибиторами нейраминидазы во время сезонной вспышки вируса гриппа. Пациенты, со сроком не более 4х месяцев после ТКМ, не получившие текущей вакцинации, должны быть вакцинированы против вируса гриппа во время сезонной вспышки. Кроме того, чтобы обеспечить достаточный срок, до развития иммунологического ответа на вакцину против гриппа, химиопрофилактика может быть использована у реципиентов, которые получили вакцинацию за 2 недели довспышки инфекции гриппа. Химиопрофилактика гриппа рекомендована для реципиентов со сроком менее 24 месяцев после ТКМ, или – более 24 месяцев после ТКМ с существенно ослабленным иммунитетом независимо от истории вакцинации, из-за их возможного неоптимального иммунологического ответа на вакцины против гриппа (**уровень доказательности B**). [100] Лекарственная устойчивость циркулирующих штаммов гриппа, должны учитываться при выборе профилактического средства.

Профилактика вирусного гепатита В.

Если у донора обнаружен гепатит В (методом количественного анализа ПЦР – ДНК ВГВ), рекомендуется:

- Проведение противовирусного лечения донору, по крайней мере, в течение 4 недель, или до получения отрицательного анализа ПЦР. Предпочтительно использовать Энтекавир (**уровень доказательности C**).
- Если положительный результат ПЦР на ДНК ВГВ получен во время забора ГСК, реципиенту необходимо начать профилактическое лечение: ламивудин 100 мг/сут, с дня трансплантации(**уровень доказательности B**). Терапии ламивудином продолжается весь посттранспланационный период и, как минимум 6 месяцев, после прекращения приема иммуносупрессивных препаратов.

- Если донор имеет положительный анализ наanti-HBc, но отрицательный наHBsAg и anti-HBs, необходимо провести анализ на ДНК ВГВ методом ПЦР. Тактика лечения выбирается соответственно полученному результату, как описано выше(**уровень доказательности С**). [101]
- Если у реципиента положительные маркеры anti-HBc и anti-HBs, риск реактивации ВГВ считается низким. Необходимо мониторировать уровень вирусной нагрузки ВГВ (ДНК ВГВ методом ПЦР). При получении положительного анализа вирусной нагрузки, реципиенту необходимо начать противовирусное лечение. Длительность противовирусного лечения не изучена, но общепринятым является продолжать противовирусную терапию весь посттрансплантиционный период и, как минимум 6 месяцев, после прекращения приема иммуносупрессивных препаратов(**уровень доказательности С**) [102].

Профилактика вирусного гепатита С.

Нет данных, подтверждающих неблагоприятное влияние ВГС на исходы у пациентов после ТКМ. Пациенты инфицированные ВГС и неинфицированные реципиенты имеют сопоставимые результаты [103].

У всех пациентов с ВГС передперед ТКМ необходимо оценивать признаки хронического заболевания печени. Для оценки риска кондиционирования и ТКМ, биопсия печени является оправданной в следующих клинических ситуациях (**уровень доказательности С**):

- синдром перегрузки железом;
- злоупотребление алкоголем;
- инфицирование гепатитом С >10 лет;
- наличие клинических признаков хронического заболевания печени.

Пациентам с признаками цирроза или фиброза печени не показано проведение МАС-режима кондиционирования с включением циклофосфамида или ТВИ ≥ 12 Гр (**уровень доказательности D**), так как эти схемы увеличивают риск развития фатального синдрома синусоидальной обструкции в 9,6 раз [104]. Лечение хронического гепатита С следует проводить всем пациентам с доказанным ВГС.

Условия для начала противовирусной терапии:

- пациент должен находиться в полной ремиссии;
- отсутствие признаков РТПХ;
- иммуносупрессивная терапия должна быть завершена за 6 месяцев до начала терапии;
- нормальные показатели крови и креатинина в сыворотке крови.

Лечение должно состоять из полных доз пегинтерферона и рибавирина (**уровень доказательности С**). Допускается модификация дозы, при развитии токсичности (например, цитопении). При снижении

нейтрофилов и тромбоцитов интерферон альфа может быть заменен на пегинтерферон. Длительность лечения 24-48 недель, в зависимости от ответа. [105]

Профилактика микозов.

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**) [106,107]. 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 [108].

Флуконазол не эффективен в отношении *Candida krusei* и имеет низкую активность против *C. Glabrata*. [109] Кроме того, использование флуконазола для профилактики может привести к появлению азольстойчивых видов *Candida* (главным образом *C. glabrata* и *C. krusei*). В связи с чем, флуконазол не рекомендуется для профилактики данных инфекций (**уровень доказательности D**). [110]

Микаfungин является альтернативным препаратом для профилактики микозов. Эффективность данного препарата сопоставима с флуконазолом (**уровень доказательности С**) [111]. 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**) [112,113].

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**) [114] и позаконазола (**уровень доказательности В**) [115].

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.

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 [116, 117, 118].

Эхинокандины эффективны в отношении плесневых микозов (**уровень доказательности Д**), однако встречаются случаи развития инвазивных инфекций во время применения препаратов данной группы [119].

Флуконазол не обладает активностью против плесневых микозов [120].

Применение липосомального амфотерицина в виде ингаляций приводит к снижению частоты инвазивного аспергиллеза легких (**уровень доказательности С**) [121]. 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.

Препараты, применяемые для профилактики инвазивных микозов:

- Флуконазол 400 мг/сут, внутрь или в/в;
- Итраконазол 200 мг х2 р/сут, внутрь (пероральный раствор);
- Микафунгин 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 Тrimetoprim/сульфаметоксазол(**уровень доказательности С**). [122]

В качестве профилактики trimetoprim/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. [123]

Диагностика и лечение инфекционных осложнений

После ТКМ основной причиной летальности являются инфекционные осложнения [ebmt]. 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 иммunoсупрессивную 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 [124]

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 <i>Pneumocystis jiroveci</i>), исследование крови на антиген Aspergillus spp., исследование крови на антитела к <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamidiapneumoniae</i> (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 <i>Toxoplasma gondii</i> , цитомегаловируса, вируса простого герпеса, вируса Эпштейна-Барр, по возможности — антигенов <i>Cryptococcus</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., при необходимости — антигены бактерий (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , стрептококки группы В (<i>Streptococcus agalactiae</i>)).
Диарея	Исследование кала на токсин <i>Clostridium difficile</i> и 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 часа у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или ожидаемым снижением в течение ближайших 48 часов. [125]

Фебрильная нейтропения является синонимом нейтропенического сепсиса. [126]

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

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. У пациентов с подозрением на рЕS/ЕSэмпирически также начинается антибактериальная терапия, ГКС добавляют с интервалом ≥ 24 часа. В случае стойкой нормотермии через сутки или более после начала лечения кортикоидами 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**) [127, 128].

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 А**). [129] Использование АТГ для профилактики или лечения РТПХ может приводить к росту СРР (**уровень доказательности D**). [130]

Уровень СРР не зависит от вида заболевания, режима кондиционирования и типа ТКМ (**уровень доказательности D**). [131]

Степень повышения биомаркеров воспаления имеет прогностическое значение у реципиентов аллогенного костного мозга. Повышение уровня СРР ≥ 120 мг/л ассоциируется с высокой вероятностью летального исхода (**уровень доказательности D**). [132]

При фебрильной нейтропении в раннюю фазу после ТКМ всем пациентам должен быть незамедлительно назначен бета-лактамный антибиотик с антисинегнойной активностью (**уровень доказательности А**).

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

Данные об эффективности стратегии деэскалации в настоящее время противоречивы [133,134], но данный подход является рекомендованным Европейской конференцией по инфекционным осложнениям у пациентов с лейкозом.

В отличие от деэскалации при использовании стратегии эскалации в спектр назначаемых антибактериальных препаратов не входят резистентные грамположительные микроорганизмы (MRSA, VRE), не проводится комбинации с аминогликозидами или фторхинолонами и используются β -лактамы, отличные от карбапенемов.

Модификация стартового режима терапии проводится через 24-72 часа после начала лечения. В зависимости от полученных микробиологических данных и состояния пациента.

Для выбора стратегии эмпирической антибактериальной терапии проводят стратификацию пациентов.

Критерии стратификации пациента для выбора стратегии антибактериальной терапии:

Факторы риска развития осложнений при фебрильной нейтропении:

- Пожилой возраст;
- Нахождение в стационаре;
- Длительная и тяжелая аплазия;
- Сопутствующие заболевания (кровотечения, дегидратация, нарушение функции органов и систем, хронические заболевания);
- Шок, гемодинамическая нестабильность, гипотензия;
- Локализованные инфекции (пневмония, энтерит, катетер-ассоциированные инфекции);

Факторы риска резистентных инфекций: [135,136]

- Предшествующая терапия антибиотиками широкого спектра действия, в особенности цефалоспоринами III поколения;
- Тяжелые заболевания (терминальная стадия основного заболевания, тяжелый сепсис, пневмония);
- Большая продолжительность госпитализации или повторная госпитализация;
- Мочевой катетер;

- Пожилой возраст;
 - Нахождение в отделении реанимации/палате интенсивной терапии;
- В зависимости от факторов риска и других признаков проводится выбор стратегии инициального режима антибактериальной терапии.

Стратегии стартового эмпирического режима антибактериальной терапии фебрильной нейтропении

	Эскалация	Деэскалация
Определение	Терапия, включающая Enterobacteriaceae и Ps.aeruginosa за исключением ESBL и продуцентов карбапенемаз или мультирезистентные неферментирующие бактерии	Терапия, включающая максимально широкий спектр возбудителей, включая мультирезистентные грамположительные и грамотрицательные (в т.ч. ESBL) бактерии
Карбапенемы в первой линии	Нет	Да
Препараты, активные в отношении MRSA и VRE	Нет	Да
Комбинация с аминогликозидами или фторхинолонами	Нет	Да
Факторы риска развития осложнений при фебрильной нейтропении	-	+
Факторы риска резистентных инфекций	-	+
Распространённость резистентных инфекций в стационаре	-	+
Предшествующая колонизация резистентными патогенами (MRSA, MRSE, в особенности при МИК для ванкомицина ≥ 2 мг/л, VRE, ESBL или карбапенемазопродуцирующие Enterobacteriaceae, A.Baumanii, Ps.aeruginosa, S.maltophilia)	-	+

Возможные стартовые режимы эмпирической антибактериальной терапии

Клинические ситуации	Эскалация	Деэскалация
Стандартная ситуация	Пиперациллин/тазобактам (уровень доказательности А) Антипсевдомонадные цефалоспорины (цефтазидим) (уровень доказательности А) Тикарциллин/claveулонат Цефаперазон/сульбактам	Монотерапия антипсевдомонадными карбапенемами Комбинация антипсевдомонадного β -лактама и аминогликозида ИЛИ другого препарата в зависимости от клинической ситуации (см. ниже)
Предшествующая колонизация или инфекция, связанная с ESBL-штаммами	-	Антипсевдомонадные карбапенемы (уровень доказательности В)
Предшествующая колонизация или инфекция, связанная с карбапенемазопродуцирующими штаммами	-	Колистиметат + β -лактам \pm Тайгециклин ИЛИ Аминогликозид (уровень доказательности С)

Предшествующая колонизация или инфекция, связанная с β -лактам резистентной <i>Ps.aeruginosa</i>	-	Колистиметат + β -лактам (уровень доказательности В)
Предшествующая колонизация или инфекция, связанная с β -лактам резистентной <i>Acinetobacter</i>	-	Колистиметат + β -лактам \pm Тигециклин (только в комбинации!) (уровень доказательности В)
<i>S. maltophilia</i>	-	Ко-тромоксазол + β -лактам (цефтазидим) \pm тикарциллин/клавулонат (уровень доказательности В)
Использование у пациента в течение предшествующего месяца карбапенемов	-	+ аминогликозиды
Предшествующая колонизация или инфекция, связанная с MRSA	-	+ Ванкомицин ИЛИ Линезолид ИЛИ Даптомицин ИЛИ Тигециклин
Предшествующая колонизация или инфекция VRE	-	+ Линезолид ИЛИ Даптомицин ИЛИ Тигециклин
Септический шок	-	Антисевромонадный карбапенем + Ванкомицин ИЛИ Линезолид ИЛИ Даптомицин ИЛИ Тигециклин
Катетер-ассоциированная инфекция (озноб после инфузии в катетер или воспаление тканей в месте установки)	-	+ Ванкомицин ИЛИ Линезолид ИЛИ Даптомицин ИЛИ Тигециклин
Инфекция кожи или мягких тканей	-	+ Ванкомицин ИЛИ Линезолид ИЛИ Даптомицин ИЛИ Тигециклин
Тяжелый мукозит	-	+ Ванкомицин ИЛИ Линезолид ИЛИ Даптомицин ИЛИ Тигециклин
Пневмония на фоне индукции ремиссии острого миелобластного лейкоза с гиперлейкоцитозом	Только дэскалационная стратегия	Антисевромонадный карбапенем
Примечание: 1. Цефепим необходимо избегать в отделениях с высокой частотой выявления ESBL и не рекомендуется использовать в качестве монотерапии; 2. Карбапенемы в качестве препаратов первой линии могут назначаться при известной предшествующей колонизации ESBLEnterobacteriaceae или других мультирезистентных грамотрицательных бактерий или в отделениях с высокой частотой выявления ESBL продуцентов; 3. Если пиперациллин или тикарциллин используются без ингибиторов бета-лактамаз, то их желательно комбинировать с аминогликозидами; 4. К аминогликозидам быстро развивается резистентность, они наиболее активны (оказывают бактерицидный эффект) в течение первых 48 часов. В связи с нефро- и ототоксичностью продолжительность лечения не должна превышать 5-7 суток.		

Для выбора стартовой антиабактериальной терапии имеют значение микробиологические данные по чувствительности выделенных гемокультур к антибиотикам у пациентов с нейтропенией. Обновление эпидемиологической информации должно проводится каждые 6-12 месяцев.

В случае высокой частоты выявления резистентных к цефалоспоринам III поколения штаммов грамотрицательных микроорганизмов оптимальным стартовым антибактериальным препаратом может рассматриваться пиперациллин/тазобактам (**уровень доказательности А**). [137]

Использование карбапенемов приводит к более высокой частоте антибиотик-ассоциированной диареи и диареи, связанной с *Clostridium difficile* (**уровень доказательности А**).

Использование цефепима в монотерапии при фебрильной нейтропении статистически значимо увеличивает летальность и не рекомендуется (**уровень доказательности А**). [138]

Использование комбинации β -лактам+аминогликозид статистически значимо повышает летальность, связанную с инфекцией и токсичность терапии [139], поэтому должно резирвироваться для ограниченного контингента пациентов (см. выше).

При высокой чувствительности к аминогликозидам при деэскалационной стратегии возможной альтернативой антипсевдомонадным карбапенемам является комбинация пиперациллин/тазобактам + аминогликозид.

Чувствительность выделенных гемокультур (%) (отделение гематологии АО «ННЦОТ», октябрь 2014- март 2015)

Микроорганизм	Gen	PIT	CPM	MRP	AK	CIP	CAZ	A/S	Ox	Va
Enterobacteriaceae	76	76	95	100	100	69	100	61		
Ps.aeruginosa	80	100	60	100	100	60	100			
Acinetobacter spp	100	100	100	100	100	60	100	100		
S.aureus	100				100	100			60	100
Kl.pneumoniae	50	25	60	100	100	60	0	0		

Условные обозначения:

GEN – Гентамицин



$\geq 50\%$ штаммов чувствительны

PIT – пиперациллин/тазобактам



$\geq 50\%$ штаммов резистентны

CPM – цефепим

MRP – меропенем

AK – амикацин

CIP – ципрофлоксацин

CAZ – цефтазидим

A/S – ампициллин/сульбактам

Ox – оксациллин

Va – ванкомицин

Стартовый режим антибактериальной терапии пересматривается через 24-72 часа зависимость от клинического течения и результатов микробиологических исследований.

При получении результатов микробиологических исследований стартовый режим корректируется с использованием следующих принципов:

- Предпочтительны препараты узкого спектра действия с высокой активностью в отношении выделенного патогена (желательно с учетом минимальной подавляющей концентрации);
- При сходной активности *In vitro* преимущество перед цефалоспоринами и карбапенемами имеют пенициллины и пенициллины в комбинации с ингибиторами β -лактамаз.

При отсутствии роста микроорганизмов в случае стратегии эскалации через 24-72 часа:

- Если пациент афебрилен и стабилен продолжается стартовая антибактериальная терапия до 48 часов стойко нормальной температуры тела (до 72х часов от начала лечения).
- Если сохраняется лихорадка, но пациент стабилен - продолжается стартовая антибактериальная терапия в сочетании с дообследованием (повторные посевы крови, галактоманнан, КТ грудного сегмента на 5е сутки сохраняющейся лихорадки). **Изолированная лихорадка не является критерием для смены антибактериальной терапии!**
- Если сохраняется лихорадка и имеется клиническое ухудшение проводят:
 - Дообследование;
 - при факторах риска грамотрицательной инфекции проводят смену стартового препарата на карбапенемы, возможно в сочетании с аминогликозидами, фторхинолонами или колистиметатом.
 - При эскалационной стратегии не рекомендуется добавлять аминогликозид к стартовой терапии при её неэффективности.
 - при факторах риска грамположительной инфекции добавляют препараты, активные в отношении грамположительных резидентных микроорганизмов (см. выше). Рекомендуется избегать эмпирического назначения ванкомицина (**уровень доказательности А**) и аминогликозидов (**уровень доказательности D**). [140]

При отсутствии роста микроорганизмов в случае стратегии дэскалации через 24-72 часа [140]:

- Если пациент афебрилен, но был в тяжелом состоянии на момент начала антибактериальной терапии (септический шок, пневмония и т.д.) – продолжают лечение в стартовом режиме;
- Если пациент афебрилен и в момент начала антибактериальной терапии был относительно стабильным:
 - Прекращают терапию «вторым» антибиотиком (аминогликозид, фторхинолон или колистин или препарат для лечения резистентных грамположительных инфекций), если использовалась комбинированная терапия;
 - Рассматривается возможность прекращения антибактериальной терапии к 72 часам от его начала, если в течение 48 часов и более сохраняется нормотермия и состояние остается стабильным.
 - Проводят смену стартового антибиотика на антибиотик более узкого спектра (пиперациллин/тазобактам, цефаперазон/сульбактам, тикарциллин/клавулонат, цефепим, цефтазидим если в качестве стартового препарата использовались карбапенемы).
 - Проводят дообследование для исключения связи лихорадки с грибковой инфекцией и другими причинами.

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%.

Продолжительность антибактериальной терапии. Эмпирическая антибактериальная терапия может быть прекращена через 72 часа или более от первого внутривенного введения у пациентов, которые были гемодинамически стабильны и афебрильны не менее 48 часов вне зависимости от количества нейтрофилов и предположаемой продолжительности нейтропении (**уровень доказательности В**). [141] Пациент должен находится по наблюдением в стационаре еще в течение 24-48 часов, если сохраняется нейтропения. При рецидиве лихорадки возобновляется антибактериальная терапия, ранее отмененная.

Рекомендованные дозы антибактериальных препаратов

Препарат	Дозирование
Амикацин	1500-2000 мг/сут каждые 24 часа
Цефтазидим	6 г каждые 24 часа продленная инфузия
Цефепим	2 г каждые 8 часов или продленная инфузия

Колистин	9 МU нагрузочная доза, 4,5 МU каждые 12 часов
Даптомицин	8-10 мг/кг/сут каждые 24 часа
Эртапенем	1 г каждые 12 часов
Гентамицин	7 мг/кг/сут каждые 24 часа
Линезолид	600 мг каждые 12 часов
Меропенем	1-2 г каждые 6-8 часов 4х часовая инфузия
Пиперациллин-тазобактам	4,5 г каждые 6 часов инфузия
Тайгециклин	100-200 мг нагрузочная доза, далее 50-100 мг каждые 12 часов
Триметоприм-сульфаметоксазол	10 мг/кг/сут каждые 6 часов
Ванкомицин	1 г нагрузочная доза, затем 2 г каждые 24 часа в виде продленной инфузии

Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок: критерии, лабораторный мониторинг

Тактика лечения фебрильной нейтропении зависит от тяжести септического процесса, который условно разделяют на сепсис (неосложненная фебрильная нейтропения, инфекционно-обусловленный синдром системного воспалительного ответа), тяжелый сепсис и септический шок.

Приводим основные определения: [142]

- **Синдром системного воспалительного ответа (SIRS):**
 - Лихорадка более 38,3 °C или гипотермия
 - Тахикардия более 90 /min⁻¹
 - Тахипное более 20 в мин
 - Острое нарушение ментального статуса
 - Лейкопения
 - Повышение CRP, РСТ более 2 SD ...
- **Сепсис:**SIRS + инфекция (документированная или подозрение)
- **Тяжелый сепсис:** Сепсис + дисфункция одного или более органов.
- **Септический шок:** тяжелый сепсис + артериальная гипотензия (САД<90mmHg, среднее АД <70 mmHg или снижение САД более 40 mmHg) персистирующая в течение 1 часа несмотря на адекватную инфузию + лактат более 4 ммоль/л

Диагностические критерии

Диагностические критерии нейтропенического сепсиса (соответствует фебрильной нейтропении) [143]

Инфекция, документально подтвержденная или подозреваемая, и 1 или более из следующих данных:

Общие показатели

- Лихорадка($>38,3^{\circ}\text{C}$).
- Гипотермия($<36^{\circ}\text{C}$).
- ЧСС $>90/\text{мин}-1$ или более чем на два стандартных отклонения (SD) выше нормального значения для данной возрастной группы.
- Тахипноэ.
- Изменения психического состояния.
- Периферические отеки или положительный баланс жидкости($>20\text{ мл}/\text{кг}$ в течение 24 ч).
- Гипергликемия(глюкоза плазмы $>140\text{ мг}/\text{дл}$ или $>7,7\text{ ммоль}/\text{л}$) при условии отсутствия диабета.

Воспалительные показатели

- Уровень сывороточного С-реактивного белка более чем в два раза выше нормального значения.
- Уровень сывороточного прокальцитонина более чем в два раза выше нормального значения.

Показатели органной дисфункции

- Артериальная гипоксемия($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$), $s\text{O}_2 < 70\%$ (кровь из верхней полой вены) или $< 65\%$ (смешанная венозная кровь) (в зависимости от установленного сосудистого доступа).
- Острая олигурия(диурез $< 0,5\text{ мл}/\text{кг}/\text{ч}$ в течение 6-8 часов наблюдения, несмотря на адекватную инфузционную терапию).
- Увеличение креатинина $> 44,2\text{ мкмоль}/\text{л}$.
- Дефицит факторов коагуляционного гемостаза, гипокоагуляция($\text{МНО} > 1,5$ или $\text{АЧТВ} > 60$ секунд).
- Парез кишечника(перистальтика кишечника аусcultативно не определяется).
- Гипербилирубинемия(общий билирубин плазмы $> 4\text{ мг}/\text{дл}$ или $70\text{ мкмоль}/\text{л}$).

Показатели тканевой гипоперфузии

- Гиперлактатемия($> 1\text{ ммоль}/\text{л}$).
- Снижение капиллярного наполнения или «мраморность» кожных покровов.

Пациентам с сепсисом (фебрильной нейтропенией), для своевременного выявления тяжелого сепсиса, оценки эффективности проводимой антибактериальной терапии, обязателен ежесуточный лабораторный контроль: СРБ при необходимости также креатинина,

трансаминаз, общего и прямого билирубина, АЧТВ, МНО, фибриногена, прокальцитонина, лактата крови.

Ежесуточный лабораторный контроль может быть прекращен при нормализации температуры или повышении уровня нейтрофилов более 500 кл/мкл, при условии стойкой положительной динамики.

Диагностические критерии тяжелого сепсиса

Тяжелый сепсис это связанная с сепсисом гипоперфузия тканей или органная дисфункция.

Критериями тяжелого сепсиса являются подтвержденный диагноз сепсис + 1 или несколько из нижеперечисленных критериев (связанных с инфекцией):

- Сепсис - индуцированная гипотензия;
- Повышение уровня лактата;
- Диурез $<0,5$ мл/кг/ч в течение более чем 2 часов, несмотря на адекватную инфузционную терапию;
- Острое повреждение легких $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ при отсутствии пневмонии в качестве источника инфекции.
- Острое повреждение легких $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ в присутствии пневмонии в качестве источника инфекции.
- Креатинин $> 176,8$ мкмоль/л;
- Билирубин $> 34,2$ мкмоль/л;
- Коагулопатия (МНО более 1,5).

Диагностические критерии септического шока

Тяжелый сепсис + персистирующая артериальная гипотензия: $\text{АД}_{\text{сист}} < 80$ мм рт.ст., $\text{АД}_{\text{сист}}$ меньше исходного на 40 мм рт.ст. и более при отсутствии других видимых причин гипотензии несмотря на адекватное восполнение дефицита ОЦК.

Критерием регресса септического шока является стабилизация показателей центральной гемодинамики ($\text{АД}_{\text{сист}} > 90$ мм рт.ст., $\text{АД}_{\text{средн}} > 70$ мм.рт.ст., без проведения вазопрессорной и инотропной терапии), нормализация уровня лактата крови.

Пациентам с тяжелым сепсисом и септическим шоком, для оценки эффективности проводимой терапии и оценки витальных функций, обязателен ежесуточный лабораторный контроль: СРБ, креатинина, трансаминаз, общего и прямого билирубина, АЧТВ, МНО, фибриногена, прокальцитонина, лактата, КЩС и газового состава артериальной крови.

Лечение тяжелого сепсиса, септического шока

Применение системных эффективных противомикробных препаратов широкого спектра действия течение первого часа от постановки диагноза считается приоритетным в лечении септического шока(**уровень доказательности В**) итяжелого сепсиса без симптоматики септического шока(**уровень доказательности С**).

При необходимости проведения хирургического вмешательства, следует применять наименее травматичные хирургические методы.

Если имеется подозрение, что возможным инфекционным источником является устройство для внутривенных вливаний (катетер), катетеры должны быть удалены незамедлительно удалены, но только после установки другого внутрисосудистого доступа.

Первоначальные цели интенсивной и поддерживающей терапии, направленные на стабилизацию витального статуса:

1. Стабилизация центрального венозного давления на уровне 8 – 12 мм.рт.ст.

- Раннее начало проведения интенсивной терапии у пациентов с диагностированным сепсисом в течение первых 6 часов послераспознавания(**уровень доказательности С**);
- Стартовая интенсивная инфузионная терапия начинается с кристаллоидов (**уровень доказательности В**) и рассмотрения в дополнение инфузии альбумина у пациентов, которые требуют значительного количества кристаллоидов для поддержания адекватного среднего артериального давления (**уровень доказательности С**) и воздержание от инфузии крахмалсодержащих растворов (ГЭК) (**уровень доказательности С**).

2. Поддержание среднего артериального давления ($\text{АД}_{\text{ср}}$) ≥ 65 мм.рт.ст.

- Первоначальный минимальный объем инфузионной терапии у пациентов с сепсис-индуцированной тканевой гипоперфузией и подозрением на гиповолемию, должен быть ориентирован на достижение 30 мл/кг кристаллоидами (в отдельных случаях может быть необходимо более быстрое введение и большие объемы инфузионной терапии) (**уровень доказательности С**).
- Для поддержания адекватных цифр гемодинамики (среднее артериальное давление ≥ 65 мм рт.ст.), норадреналин (норэpineфрин) рассматривается как вазопрессорный препарат первого выбора (**уровень доказательности В**). Для адекватной оценки проведения вазопрессорной и инотропной терапии, целесообразно

проведение инвазивного мониторинга артериального давления (**уровень доказательности А**).

- Адреналин (эпинефрин) целесообразно подключать для поддержания необходимых цифр гемодинамики как дополнительный агент к уже проводимой вазопрессорной терапии (**уровень доказательности В**).
- Вазопрессин в дозе 0,03 ед/мин может быть добавлен в виде инфузии к норадреналину с целью стабилизации среднего артериального давления или снижения дозировки норадреналина, но не в качестве начальной терапии вазопрессорными препаратами (**уровень доказательности D**).
- Инфузия дофамина не рекомендуется, только в весьма определенных обстоятельствах в качестве альтернативноговазопрессорногоагентанорадреналинатолько утщательно отобранных пациентов(например, пациентов с низким риском тахиаритмииабсолютной или относительнойбрадикардией) (**уровень доказательности C**).
- инфузия добутамина может быть начата в дозе до 20 мкг/кг вмин при подтверждении дисфункции миокарда (легочная гипертензия, снижение фракции сердечного выброса) или сохраняющиеся признаки гипоперфузии, не смотря на достижение адекватного внутрисосудистого объема и адекватное среднее артериальное давление (**уровень доказательности C**).
- Избегать использования внутривенной инфузии гидрокортизона у пациентов с септическим шоком, если проведение адекватной инфузционной и вазопрессорной терапии достаточно для того, чтобы восстановить стабильность гемодинамики (**уровень доказательности C**) [144]. В случае не возможности стабилизации показателей центральной гемодинамики, рекомендуемая дозировка гидрокортизона составляет 200 мг/сутки путем продленной в/в инфузии, с продолжительностью на весь период терапии септического шока (**уровень доказательности D**).
- Фенилэфриннерекомендуется при лечениисептическогошока, за исключением случаев, когда введение норадреналинасвязано с серьезнымиаритмиями, снижен сердечный выброс, стойко сниженное артериальное давление, в качестве терапии спасения в сочетании синотропом инизкими дозами вазопрессина, при условии отсутствия достижения целевых цифр

центральной гемодинамики (**уровень доказательности С**).

- Кортикоиды нельзя вводить с целью лечения сепсиса и отсутствия шока (**уровень доказательности D**).

3. Поддержание диуреза на уровне ≥ 0.5 мл/кг/ч.

4. Поддержание уровня sO_2 не менее 70% (кровь из верхней полой вены) или не менее 65% (смешанная венозная кровь).

- Целевое значение уровня гемоглобина 70-90 г/л, при условии отсутствия тканевой гипоперфузии, ишемической болезни сердца или острой кровопотери (**уровень доказательности В**).
- Трансфузии СЗП с целью коррекции аномальных лабораторных показателей свертывания крови не рекомендуются в отсутствии данных за кровотечение или предстоящих инвазивных вмешательств и процедур (**уровень доказательности D**).
- Применение эритропоэтина с целью лечения анемии при тяжелом сепсисе и септическом шоке не показано (**уровень доказательности В**).
- Применение антитромбина, активированного протеина C, ингибиторов протеолиза для лечения тяжелого сепсиса и септического шока не показано (**уровень доказательности В**).
- Оправданы трансфузии тромбоконцентратов с профилактической целью при уровне тромбоцитов $<10-20 \times 10^9/\text{л}$, уровень тромбоцитов $\geq 20-30 \times 10^9/\text{л}$ рекомендован если пациент имеет значительный риск кровотечения, активное кровотечение, предстоящие оперативные вмешательства или инвазивные манипуляции (**уровень доказательности D**).

Степени тяжести ОРДС и показания к респираторной поддержке.

При развитии острого респираторного дистресс синдрома, целесообразно проведение респираторной поддержки с низким дыхательным объемом: целевое значение ДО 6 мл/кг массы тела пациента (**уровень доказательности А**) [145] и ограничением давления плато на вдохе в пределах ≤ 30 см.водн.ст. (**уровень доказательности В**); применение положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) при ОРДС оправдано для того, чтобы избежать коллапс альвеол (**уровень доказательности В**).

- Применение повышенного уровня ПДКВ (свыше 7 см.водн.ст.) для больных с сепсис-индуцированным ОРДС средней тяжелой степени (**уровень доказательности С**).

- Применение приёма мобилизации альвеол (recruitment maneuvers) с рефрактерной гипоксемией, связанной с ОРДС (**уровень доказательности С**).

- У пациентов, находящихся в длительной нейтропении предпочтительно наложение трахеостомы в течении первых 48 часов после перевода на инвазивную ИВЛ. Предпочтение отдается малотравматичным методам оперативного вмешательства [146].

- Оправдано применение prone positioning (положение на животе) у пациентов сепсис-индуцированной ОРДС у пациентов с соотношением $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ мм рт.ст. (**уровень доказательности С**) [1, 147, 148]

- Возможное положение головного конца кровати ($30-45^0$) у пациентов, находящихся на механической вентиляции легких (при условии отсутствия противопоказаний), с целью снижения аспирационного риска и развития вентилятор – ассоциированной пневмонии (**уровень доказательности В**);

- Следует регулярно (ежедневно) оценивать возможность отлучения от респиратора и перевод на спонтанное дыхание. Прекращение респираторной поддержки возможно при условии удовлетворения следующим критериям: а) пациент в полном сознании; б) стабильные показатели гемодинамики без применения вазопрессорных препаратов; в) низкий дыхательный объем и ПДКВ; г) низкий уровень FiO_2 , который может быть компенсирован подачей увлажненного кислорода через лицевую маску или назальные канюли; д) отсутствуют новые потенциально опасные источники ухудшения соматического статуса. В случае соответствия всем критериям, следует рассмотреть возможность перевода пациента на спонтанное дыхание (**уровень доказательности А**).

- Стратегия ограничения инфузационной терапии (предпочтительна консервативная нежели либеральная стратегия) предпочтительна для пациентов с установленным ОРДС, при условии отсутствия данных за тканевую гипоперфузию (**уровень доказательности С**).

Седация, анальгезия и миорелаксация при септическом шоке.

Следует минимизировать использование в виде прерывистого болюсного введения или непрерывного введения седативных препаратов (**уровень доказательности В**).

Следует воздерживаться от применения миорелаксирующих препаратов, если это возможно, у пациентов в септическом шоке без развития ОРДС. При необходимости миорелаксация может проводиться как периодическим болюсным введением, так и в виде непрерывной внутривенной инфузии с периодическими паузами и оценкой глубины миорелаксации (**уровень доказательности С**).

Краткий курс миорелаксантов (не более 48 часов) рекомендован у пациентов с ранним развитием ОРДС и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ мм рт.ст. (**уровень доказательности С**).

Коррекцию гипергликемии, предполагающую дозированное введение инсулина, следует начинать при двух последующих уровнях глюкозы в крови более >10 ммоль/л, ориентированный верхний уровень глюкозы в крови ≤ 10 ммоль/л (уровень доказательности А).

Значения глюкозы в крови необходимо контролировать через каждые 1-2 часа, пока значения глюкозы и скорость инфузии нестабилизируются, далее каждые 4 часа (уровень доказательности С).

Непрерывная заместительная почечная терапия и прерывистый гемодиализ эквивалентны пациентов с тяжелым сепсисом в септическом шоке острой почечной недостаточностью (уровень доказательности В).

Использование непрерывной вено – венозной гемофильтрации предпочтительно у гемодинамически не стабильных пациентов с септическим шоком, для облегчения управления балансом жидкости (уровень доказательности D).

Не рекомендуется проведение терапии бикарбонатом натрия для улучшения гемодинамики или снижения доз вазопрессоров у пациентов в септическом шоке с симптоматикой гипоперфузии и лактатацидозом с pH ≥ 7.15 (уровень доказательности В).

Рекомендуется проведение профилактики тромбоза вен у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком (уровень доказательности В). Ежедневное подкожное введение низкомолекулярного гепарина (уровень доказательности В). При клиренсе креатинина <30 мл / мин рекомендуется использование дальтепарина (уровень доказательности А) или другие формы низкомолекулярных гепаринов, которые имеют низкую степень почечного метаболизма (уровень доказательности С) или нефракционированный гепарин (уровень доказательности А).

У пациентов в септическом шоке, которые имеют противопоказания к использованию гепарина (например, тромбоцитопения, тяжелая коагулопатия, активное кровотечение, недавнее внутримозговое кровоизлияние), фармакопрофилактика тромбозов не проводится (уровень доказательности А), но рекомендовано проведение механической компрессионной терапии (эластичное бинтование, чулки) (уровень доказательности С), если нет противопоказаний. Когда риск снижается проводится фармакопрофилактика тромбозов (уровень доказательности С).

Оправдано проведение профилактики стрессовых язв у пациентов с тяжелым сепсисом и в септическом шоке с использованием Н2-блокаторов или ингибиторов протонной помпы, при наличии риска развития геморрагических осложнений (уровень доказательности В).

Проведение энтерального и/или парентерального (при необходимости) кормления, предпочтительней, чем полный голод или только внутривенное введение растворов глюкозы. Начало нутритивной терапии в первые 48 часов после постановки диагноза тяжелого сепсиса/септического шока (уровень доказательности С). Оправдано

проведение энтеральной терапии не в полной мере, а до 500 ккал/сутки в комбинации с парентеральным питанием и растворами глюкозы в течение первых суток от постановки диагноза септический шок (**уровень доказательности В**).

Введение внутривенных иммуноглобулинов с целью лечения тяжелого сепсиса и септического шока не рекомендуется(**уровень доказательности В**).

Решение задач по уходу за пациентом, осуждение хода лечения, в том числе планирование паллиативной помощи (в соответствующих случаях), совместно с пациентом и его семьей (уровень доказательности В) необходимо проводить как можно раньше, рекомендовано в течение первых 72 часов от поступления в отделение интенсивной терапии (**уровень доказательности С**).

Бактериальные инфекции в III (позднюю) фазу

Инфекции в этот период обусловлены инкапсулированными бактериями (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseriae meningitidis*) и связаны с иммуносупрессивной терапией по поводу хронической РТПХ, функциональной аспленией, гипогаммаглобулинемией, использованием ТВИ в режиме кондиционирования.

С целью профилактики данных инфекций пациентам через 6-12 месяцев после ТКМ (или когда проявления хронической РТПХ начинают контролироваться) рекомендуется вакцинация.

Грибковые инфекции

Кандидоз полости рта и глотки

Симптомы инфекции. Клинические проявления орофарингеального кандидоза - белого цвета налеты или гиперемия слизистой оболочки ротоглотки, боль в полости рта.

Диагностика. При наличии вышеуказанных симптомов берут мазок измененной слизистой оболочки для микробиологического исследования (посев или только микроскопия). Если симптомы возникли на фоне применения противогрибковых препаратов, то во всех случаях проводят посев, а при выделении *Candida* spp.—идентификацию до вида и определение чувствительности к противогрибковым препаратам.

Показания к назначению противогрибковых препаратов: клинические симптомы орофарингеального кандидоза и обнаружение *Candida* spp. при микроскопии или культуральном исследовании (посев) образцов, взятых с измененной слизистой оболочки.

Лечение

Препарат выбора — флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки внутрь или в/венно.

Альтернативные препараты — итраконазол (суспензия), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (прием натощак); или клотrimазол (таблетки), по 10 мг 5 раз в сутки внутрь; или нистатин (таблетки), по 500 000 ед 4 раза в

сутки внутрь.

При неэффективности флуконазола выбор препарата проводят на основании видовой идентификации *Candida* spp. и определения его чувствительности. Для лечения используют один из следующих противогрибковых препаратов: позаконазол (суспензия, внутрь после еды), по 400 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней, затем по 400 мг 1 раз в день; или вориконазол (таблетки), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь; или амфотерицин В, 0,3 мг/кг/сут внутривенно; или каспофунгин, по 50 мг 1 раз в сутки внутривенно.

Длительность лечения составляет 7—14 дней. Если симптомы орофарингеального кандидоза регрессировали, то отмену противогрибковых препаратов проводят при любом количестве гранулоцитов без повторного взятия мазка со слизистой оболочки ротовоглотки. Длительное применение системных противогрибковых препаратов приводит к появлению флуконазолрезистентных штаммов грибов.

Кандидоз пищевода

Возбудители. Среди возбудителей преобладает *Candida albicans*.

Симптомы инфекции. Клинические проявления кандидозного эзофагита—боль по ходу пищевода при глотании, боль или дискомфорт за грудиной в покое. Преобладает поражение дистального отдела пищевода.

Диагностика. Проводят эзофагоскопию, при которой выявляют гиперемию или фибринозные налеты на слизистой оболочке пищевода. Сизмененной слизистой оболочки пищевода берут соскоб брашметодом (при гранулоцитопении и тромбоцитопении) или биоптат (если тромбоцитов в гемограмме более $30 \times 10^9/\text{л}$). Соскоб помещают в пробирку с питательным бульоном и передают в микробиологическую лабораторию, где проводят микроскопию в день исследования и посев содержимого. При выделении *Candida* spp. проводят идентификацию до вида и определение чувствительности. Биоптат исследуют в нескольких лабораториях — микробиологии (микроскопия и посев), вирусологии (исследование методом ПЦР на вирусы) и гистологии.

Показания к назначению противогрибковых препаратов: наличие симптомов эзофагита и выделение дрожжевых грибов со слизистой оболочки пищевода при эзофагоскопии.

Если невозможно провести эзофагоскопию, то противогрибковые препараты назначают на основании клинических проявлений (эзофагит). Однако не менее чем в 50% случаев эзофагиты

бывают иной этиологии (вирусной, бактериальной), и при неэффективности применения

системных противогрибковых препаратов в течение 5—7 дней необходимо выполнить эзофагоскопию с забором материала для исследования.

Лечение

Во всех случаях назначают системные противогрибковые препараты. Препараты, обладающие местным действием, для лечения не используют. По возможности сокращают число используемых антибиотиков или отменяют их.

Препарат выбора — флуконазол, по 400 мг 1 раз в сутки внутрь или интравеночно.

Альтернативные препараты:

вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки;

итраконазол (суппозитории), по 200 мг 2 раза в сутки внутрь (натощак); позаконазол (суппозитории), по 400 мг 2 раза в сутки (после еды); амфотерицин В, по 0,5—0,7 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки; каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки;

микафунгин, по 150 мг внутривенно 1 раз в сутки;

анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

При неэффективности флуконазола выбор препарата проводят на основании видовой идентификации *Candida* spp. и определения чувствительности.

Длительность лечения составляет 14—21 день.

Инвазивный кандидоз

Кандидемия у больных с нейтропенией относится к тяжелым осложнениям, при которых может развиться острый диссеминированный кандидоз в результате диссеминации кандид, септический шок, полиорганная недостаточность, смерть.

Возбудители. Основным возбудителем кандидемии остается *Candida albicans*, однако частота его выделения снижается и в настоящее время непревышает 30—40%. Возрастает частота выделения *Candida nonalbicans*, таких как *Candida parapsilosis* (5—30%), *Candida tropicalis* (5—10%), *Candida glabrata* (3—25%), *Candida krusei* (3—10%). Видовой состав возбудителей кандидемии в конкретном стационаре определяется также контингентом больных, тактикой назначения противогрибковых препаратов, эффективностью контроля над внутрибольничными инфекциями.

Симптомы инфекции. Клинические симптомы кандидемии неспецифичны. Преобладает лихорадка, которая сохраняется или повторно возникает на фоне лечения антибиотиками широкого спектра действия. В 10—15% случаев отмечается поражение кожи (отсевы) в виде дискретных, мелких, размерами 0,3—0,6 см, папулезных образований розовато-красноватого цвета или подкожных абсцессов. У некоторых больных могут быть выраженные боли в мышцах, которые беспокоят их в покое. У больных с выраженной иммуносупрессией, уремией, а также при лечении глюкокортикоидами кандидозный сепсис может протекать с нормальной температурой. Диссеминация кандид происходит гематогенно, возможна инвазия грибами любого органа. Эндофталмит (9—15%)—одно из ведущих проявлений диссеминированного кандидоза у взрослых. Клинические симптомы эндофталмита включают снижение остроты зрения вплоть до развития слепоты.

Диагностика. Диагноз инвазивного кандидоза ставят на основании обнаружения грибов в стерильных в норме образцах при микроскопии (прямая микроскопия, цитология или гистология) или в культуре (посев). К стерильным образцам относятся кровь, биоптаты органов и тканей, аспираты. Образцы для микробиологического исследования берут в асептических условиях, чтобы исключить их контаминацию микроорганизмами.

Наиболее частым проявлением инвазивного кандидоза бывает кандидемия. У больных с лихорадкой, резистентной к антибиотикам широкого спектра действия, посев крови проводят неоднократно ежедневно в течение 2—3 дней; в эти дни кровь берут в два флакона с интервалом 1—2 часа. Посев крови проводят в коммерческие флаконы для аэробных бактерий и во флаконы для грибов (Mycoses). При выделении *Candida* spp. из гемокультуры проводят ежедневные посевы крови до получения двух отрицательных результатов подряд;

офтальмоскопию с расширением зрачка (консультация офтальмолога); УЗИ или КТ органов брюшной полости; повторную офтальмоскопию с расширением зрачка и УЗИ органов брюшной полости при восстановлении числа гранулоцитов ($> 0,5 \times 10^9/\text{л}$).

Такие дополнительные исследования, как офтальмоскопия и УЗИ или КТ органов брюшной полости, крайне важны для выявления диссеминации грибов.

Всех *Candida* spp., выделенных из стерильных в норме образцов на момент диагностики и в процессе лечения инвазивного кандидоза, идентифицируют до вида и определяют их чувствительность к противогрибковым препаратам. На фоне лечения инвазивного кандидоза противогрибковыми препаратами могут изменяться чувствительность (возможно формирование приобретенной резистентности) и вид возбудителя. Серологическими маркерами инвазивного кандидоза являются антиген *Candida* spp. (маннан) и антитела к *Candida* spp.

(антиманнан). Чувствительность тестов выше, если определяют оба показателя одновременно и неоднократно. При гепатолиенальном кандидозе в сравнении с кандидемией и другими формами инвазивного кандидоза чувствительность этих серологических маркеров выше. Однако при положительных результатах этих тестов можно лишь предполагать наличие инвазивного кандидоза у больного, а неустанавливать точный диагноз инвазивного микоза, как это бывает при обнаружении антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан). В клинической практике определение антигена (маннан) и антител (антиманнан) может быть существенным подспорьем при назначении современных противогрибковых препаратов больным с фебрильной нейтропенией.

Категории диссеминированного кандидоза относятся те случаи, когда в течение 2 недель после выделения *Candida* spp. из гемокультуры выявляют очаги в печени и/или селезенке либо экссудат в сетчатке при офтальмоскопии. Различают оструй и хронический диссеминированный

кандидоз. При остром диссеминированном кандидозе имеется непосредственная связь обнаруженных признаков с кандидозным сепсисом, а при хроническом диссеминированном кандидозе этой связи нет.

Выделение *Candida* spp. со слизистых оболочек, включая биоптаты слизистых, из образцов мокроты, из жидкости бронхоальвеолярного лаважа, из мочи не относят к инвазивному кандидозу. Также следует отметить, что диагноз кандидозной пневмонии не устанавливают на основании выделения *Candida* spp. из мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа, независимо от их количества в этих образцах. Выделение

Candida spp. из этих образцов свидетельствует лишь о колонизации дрожжевыми грибами слизистой оболочки дыхательных путей.

Основные принципы лечения кандидемии (инвазивного кандидоза):

- 1) назначение эффективного противогрибкового препарата;
- 2) удаление сосудистого катетера у определенной категории больных;
- 3) устранение или уменьшение факторов риска, приведших к развитию

кандидемии (инвазивного кандидоза).

Удаление сосудистого катетера проводят:

у больных без гранулоцитопении (гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$); исключение могут составить случаи, когда давность установки сосудистого катетера составляет несколько дней, отсутствуют признаки инфицирования катетера, включая локальные, а симптомы инфекции (температура и др.) возникли до установки катетера;

при выделении *Candida parapsilosis*;

у больных с гранулоцитопенией при подозрении на инфицирование катетера, включая локальные симптомы, или при повторном выделении *Candida* spp. из крови;

при лечении противогрибковыми препаратами, не принадлежащими к эхинокандинам.

Удаление венозного катетера у больных с гранулоцитопенией не считается абсолютным показанием, выполняемым во всех случаях, что связано с преимущественной транслокацией кандид в кровоток из кишечника, а не через катетер, и с тяжестью состояния больных, когда установка нового катетера крайне затруднительна и чревата развитием тяжелых осложнений.

Доказано, что венозный катетер можно не удалять, если лечение кандидемии проводят эхинокандином (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин).

Устранение или уменьшение основных факторов риска, способствующих возникновению кандидемии или острого диссеминированного кандидоза, включает следующие мероприятия.

Сокращение числа используемых антибиотиков.

Изменение тактики цитостатической терапии у взрослых больных: введение цитостатических препаратов временно прекращают при импульсной химиотерапии (7 + 3, RACOP, НАМ, блоковая терапия) **только** при развитии септического шока;

введение цитостатических препаратов приостанавливают во всех случаях терапии острого лимфобластного лейкоза; при возникновении кандидемии в межкурсовый период увеличивают интервалы между курсами ПХТ или проводят курсы без ГКС.

Лечение кандидемии (инвазивного кандидоза)

Показания к назначению противогрибковых препаратов: выделение *Candida* spp. из крови или других, в норме стерильных, жидкостей и тканей (биоптатов, аспиратов). При наличии симптомов инфекции во внимание принимают хотя бы однократное выделение *Candida* spp. из гемокультуры.

На первом этапе лечения кандидемии (инвазивного кандидоза) выбор противогрибкового препарата определяется клиническим состоянием больного и фактом проведения противогрибковой профилактики. Стартовая терапия проводится препаратом с широким спектром противогрибковой активности, в дальнейшем возможна замена на другой препарат согласно видовой принадлежности и чувствительности выделенных *Candida* spp. Ранняя адекватная медикаментозная терапия кандидемии (инвазивного кандидоза) приводит к снижению частоты летальных исходов.

Эхинокандины в отличие от азолов оказывают фунгицидное действие на кандид и относятся к препаратам выбора в лечении кандидемии (инвазивного кандидоза), особенно при стартовой терапии.

Замену эхинокандинов на флуконазол проводят при выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp. и стабильном состоянии пациента.

Препараты выбора при лечении кандидемии (инвазивного кандидоза)

Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Микафунгин, по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Абсолютными показаниями для стартовой терапии эхинокандинами являются тяжелое состояние больного или развитие кандидемии (инвазивного кандидоза) на фоне профилактики азоловыми препаратами (флуконазол).

Альтернативные препараты

Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, впоследующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

Амфотерицин В, по 0,7—1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Амфотерицин В назначают только при отсутствии других противогрибковых препаратов в клинике ввиду его высокой токсичности и низкой эффективности.

Назначение флуконазола допустимо только при нетяжелом состоянии и при отсутствии у больного применения противогрибковых препаратов из группы азолов для профилактики. Флуконазол назначают внутривенно, в первый день 800 мг 1 раз в сутки, в последующие дни по 400 мг 1 раз в сутки.

Больным с кандидемией и инвазивным аспергиллезом предпочтительное назначение вориконазола (вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки внутрь).

Сочетания противогрибковых препаратов в качестве первой линии терапии кандидемии (инвазивного кандидоза) не используют. Антимикотики, назначаемые после идентификации и определения чувствительности возбудителя кандидемии (инвазивного кандидоза).

Выделение *Candida glabrata*

Препараты выбора:

каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки;

микафунгин, по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки;

анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Альтернативный препарат:

липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Выделение *Candida parapsilosis*

Препараты выбора:

флуконазол, в первый день 800 мг внутривенно 1 раз в сутки, в последующие дни по 400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки; вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, впоследующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

Выделение *Candida krusei*

Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, впоследующие дни по 3 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Микафунгин, по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Липидный комплекс амфотерицина В, 3-5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Итраконазол в капсулах и в суспензии, как и позаконазол в суспензии, назначают в качестве стартовой терапии кандидемии или острого диссеминированного кандидоза.

Длительность лечения. Системный противогрибковый препарат отменяют при наличии всех нижеуказанных критерий:

регрессия клинических проявлений инфекции;

гранулоцитов в гемограмме более $0,5 \times 10^9/\text{л}$;

прошло две недели от последней положительной гемокультуры; ликвидация очагов диссеминации кандидоза (если был диагностирован диссеминированный кандидоз).

Одним из ведущих факторов, оказывающих влияние на излечение, является восстановление гранулоцитов на фоне противогрибковой терапии.

Персистирующая кандидемия:

наличие симптомов сепсиса;

повторное выделение *Candida* spp. при посевах крови.

При персистирующей кандидемии крайне важно исследовать чувствительность грибов к противогрибковым препаратам, поскольку может

сформироваться вторичная резистентность.

При персистирующей кандидемии проводят замену препарата согласно результатам определения чувствительности или переходят на сочетанную терапию.

Хронический диссеминированный (гепатолиенальный) кандидоз

Симптомы. Ведущий симптом—лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая возникает в период гранулоцитопении и сохраняется при повышении уровня лейкоцитов (гранулоцитов $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$); у части больных может быть боль в животе, в биохимических анализах кровивозможно повышение активности щелочной фосфатазы и печеночных хаминотрансфераз.

Диагностика. Проводят УЗИ, КТ или МРТ (наиболее высокая чувствительность) печени и селезенки. При гепатолиенальном кандидозе обнаруживаются множественные очаги деструкции размерами до 2 см. Наиболее часто вовлекаются печень и селезенка, реже почки. Повозможности осуществляют биопсию этих образований с исследованием в лабораториях микробиологии (прямая микроскопия, посев) и гистологии. Отрицательные результаты биопсии не исключают диагноз гепатолиенального кандидоза.

Контрольные исследования (УЗИ, КТ или МРТ) при лечении гепатолиенального кандидоза противогрибковыми препаратами проводят неранее чем через 3—4 недели и обязательно вне нейтропении. Обращают внимание на размеры очагов и их плотность. Исследование в периоднейтропении может дать ложноположительные результаты о сокращении размеров очагов.

Показания к назначению противогрибковых препаратов: лихорадка на фоне лечения антибиотиками, которая сохраняется при повышении количества лейкоцитов (гранулоцитов в гемограмме более $0,5 \times 10^9/\text{л}$), выявление множественных очагов в печени и/или селезенке по данным УЗИ, КТ или МРТ.

Лечение

Показание: нетяжелое состояние больного и отсутствие профилактического применения препаратов азолового ряда. Флуконазол, 400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Показания: тяжелое состояние больного, развитие хронического диссеминированного кандидоза на фоне профилактики препаратами азолового ряда (флуконазол), отсутствие клинического эффекта при лечении флуконазолом.

Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Микафунгин, по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Анидулафунгин, в первый день 200 мг, в последующие дни по 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Амфотерицин В, по 0,7-1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

После ликвидации лихорадки (через 1-2 недели) проводят замену этих препаратов на флуконазол (400 мг внутрь или внутривенно 1 раз в сутки) ввиду необходимости длительного лечения данной патологии.

Длительность лечения составляет от 3 до 6 месяцев. При ранней отмене противогрибкового препарата наблюдается высокая частота

рецидивов инфекции. Критериями отмены противогрибкового препарата являются кальцификация или регрессия очагов.

сих операций (шунтирование и др.). Проявления кандидоза ЦНС— менингит (ведущее проявление), возможны множественные абсцессы в веществе головного мозга, большого размера солитарный абсцесс, эпидуральные абсцессы.

При абсцедировании появляется очаговая симптоматика поражения ЦНС.

Диагностика. Обнаружение *Candida* spp. при микроскопии либо в культуре спинномозговой (СМЖ) жидкости или биоптатов головного мозга. При кандидозном менингите, как и при бактериальном, в СМЖ определяется нейтрофильный плеоцитоз. Специфические радиологические признаки абсцессов кандидозной этиологии отсутствуют.

Лечение

Стартовая терапия (первые недели)

Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, впоследующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

Липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз всутки, (в течение нескольких первых недель) флуцитозин, 25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

При стабилизации состояния после лечения липидной формой амфотерицина В:

Флуконазол, 400—800 мг внутривенно 1 раз в сутки при выделении флуконазолчувствительных *Candida* spp.

Вориконазол, по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

Вориконазол и флуконазол хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. Итраконазол, позаконазол, амфотерицин В и его липидные формы плохо проходят через гематоэнцефалический барьер.

При лечении липидными формами амфотерицина В в веществе головного мозга создаются высокие концентрации, причем у липосомального амфотерицина В они выше, чем у липидного комплекса или обычного амфотерицина В. Комбинация амфотерицина В с флуцитозином обладает синергидным действием. Лечение кандидоза ЦНС не проводят эхинокандинами.

Длительность лечения. Лечение занимает продолжительный период до ликвидации всех клинических и радиологических симптомов инфекции, нормализации состава СМЖ. Нейрохирургическим больным удаляют инфицированные шунты.

Кандидозный эндофталмит

Кандидозный эндофталмит — это воспаление внутренних оболочек глаза с формированием абсцесса (абсцессов) в стекловидном теле. Возникает при диссеминации кандид из крови.

Симптомы. Основной симптом — снижение остроты зрения вплоть до развития слепоты.

Диагностика. Во всех случаях необходима консультация офтальмолога. При офтальмоскопии на сетчатке определяются множественные белесоватые очаги.

Лечение

При обширном поражении: амфотерицин В, 0,7—1 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки, в сочетании с флуцитозином, 25 мг/кг внутривенно 4 раза всутки.

При нетяжелых проявлениях: флуконазол, 400—800 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Отсутствие эффекта от лечения либо непереносимость амфотерицина В в сочетании с флуцитозином или флуконазола:

Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, впоследующие дни по 3—4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки или по 200 мг внутрь 2 раза в сутки.

Липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз всутки.

В тяжелых ситуациях проводится частичная витрэктомия. В стекловидном теле создается высокая концентрация вориконазола, низкая концентрация эхинокандинов (каспофунгина, микафунгина, анидулафунгина).

Длительность лечения составляет 4—6 недель. Критерии отмены противогрибковых препаратов — ликвидация клинических симптомов инфекции и регрессия или стабилизация размеров очагов, выявляемых при офтальмоскопии.

Кандидозный эндокардит, перикардит, миокардит, тромбофлебит У иммунocomпрометированных больных эти осложнения возникают при гематогенной диссеминации *Candida* spp.

Симптомы — как при бактериальном поражении.

Диагностика. Обнаружение *Candida* spp. в материале из пораженных клапанов сердца, эндокарда и др. или наличие непосредственной связи между выделением *Candida* spp. из гемокультуры и появлением симптомов диссеминации инфекционного процесса.

Лечение

Препарат выбора

Каспофунгин, в первый день 70 или 150 мг, в последующие дни по 50 или 150 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Альтернативный препарат

Липидный комплекс амфотерицина В, 3—5 мг/кг внутривенно 1 раз всутки.

При стабилизации симптомов инфекции (улучшении) и при выделении

флуконазолчувствительных *Candida* spp.

Флуконазол, 400—800 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Оперативное лечение: удаление инфицированных клапанов сердца, перикардэктомия при перикардите.

Длительность лечения кандидозного эндокардита после хирургического вмешательства составляет не менее 6 недель; при наличии абсцессов и других осложнений лечение занимает более продолжительный период.

Если операцию на клапанах не проводят, то назначают пожизненно флуконазол в дозе 400—800 мг в сутки внутрь или внутривенно 1 раз в сутки.

Лечение кандидозного перикардита и миокардита продолжается несколько месяцев.

Кандидоз мочевыводящих путей

Клинические проявления — цистит, пиелонефрит, острый диссеминированный кандидоз.

Симптомы. При кандидозном цистите—частые болезненные мочеиспускания; при пиелонефrite — боль в поясничной области, боль примочеиспускания, температура; при гематогенной диссеминации кандид может быть только лихорадка.

Диагностика. Диагноз ставят на основании выделения *Candida* spp. Из мочи. Необходимо провести идентификацию возбудителя до вида и определить его чувствительность.

Показания к назначению противогрибковых препаратов: наличие признаков инфекции и неоднократное (не менее двух раз) выделение *Candida* spp. из мочи; бессимптомная кандидурия у больных с нейтропенией.

Бессимптомная кандидурия у больных **без нейтропении** свидетельствует о колонизации слизистой оболочки нижних отделов мочевыводящих путей кандидами, лечение противогрибковыми препаратами не проводят. У этих больных устранение факторов риска, например отмена антибиотиков или глюкокортикоидов либо удаление катетера из мочевого пузыря, приводит к прекращению выделения кандид из мочи.

Лечение

Кандидозный цистит

Выделение флуконазолчувствительных *Candida* spp.

Флуконазол, 200 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Выделение флуконазолпрезистентных *Candida* spp.

Амфотерицин В, 0,3—0,6 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Флуцитозин, по 25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

Орошение мочевого пузыря амфотерицином В допустимо лишь привыделении флюконазолрезистентных *Candida* spp., например *Candidaglabrata*. Необходимо отметить, что при таком методе лечения наблюдается высокая частота рецидивов.

Кандидозный пиелонефрит

Выделение флюконазолчувствительных *Candida* spp.

Флюконазол, 400 мг внутривенно или внутрь 1 раз в сутки.

Выделение флюконазолрезистентных *Candida* spp.

Амфотерицин В, 0,5—0,7 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки,— монотерапия или в сочетании с флуцитозином, по 25 мг/кг внутривенно 4 раза в сутки.

Липидные формы амфотерицина В применяют для лечения кандидозного пиелонефрита по причине низкой концентрации препарата в паренхиме почек. По той же причине не назначают эхинокандиды и во- риконазол.

Длительность лечения кандидозного цистита флюконазолом составляет 2 недели. Если цистит обусловлен флюконазолрезистентными *Candida*

spp., то лечение амфотерицином В или флуцитозином проводят в течение 7—10 дней.

Продолжительность лечения кандидозного пиелонефрита составляет 2 недели.

Эмпирическое назначение противогрибковых препаратов

Данный подход подразумевает назначение системных противогрибковых препаратов при первых симптомах инвазивного микоза (как правило, это только высокая температура) у отдельной группы больных гемобластозами с предполагаемой длительной нейтропенией, к которой относят больных острым лейкозом, миелодиспластическим синдромом, реципиентов аллогенных СКК.

Показания к эмпирическому назначению системных противогрибковых препаратов: при нейтропении—на 4—7-й день персистирующей лихорадки или при повторном подъеме температуры на фоне адекватной терапии антибиотиками широкого спектра действия при условии отсутствия других клинических симптомов, а также радиологических и лабораторных данных за иную инфекцию или другой инвазивный микоз.

Лечение

Препарат выбора

Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Абсолютные показания для назначения каспофунгина: высокий риск возникновения сочетанной токсичности (больные после трансплантации аллогенных СКК), тяжелое соматическое состояние

(нарушения ритма сердца, дыхательная недостаточность), тяжелые токсические реакции на введение амфотерицина В.

Альтернативные препараты

Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, впоследующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки.

Амфотерицин В, 0,8—1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Амфотерицин В назначают при стабильной гемодинамике, нормальной функции почек, нормальном уровне калия в крови, отсутствии одновременного применения нефротоксичных препаратов, отсутствии острой почечной недостаточности в анамнезе. При наличии вышеуказанных признаков применение амфотерицина В не рекомендуется.

Липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Коллоидно_дисперсная форма амфотерицина В, 4 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Липидные формы амфотерицина В назначают при почечной недостаточности (превышение допустимого уровня креатинина в сыворотке на 10—15%, подтвержденное двумя исследованиями) и тяжелых токсических реакциях при инфузии амфотерицина В.

Длительность лечения составляет 10—14 дней.

Превентивная терапия инвазивного микоза

Этот подход к лечению инвазивных микозов при гемобластозах стали реализовывать после существенного прорыва в диагностике инвазивного аспергиллеза—создания теста на антиген *Aspergillus* spp. (галактоманнан) и совершенствования радиологических исследований (появление компьютерной томографии высокого разрешения, мультиспиральной компьютерной томографии).

Данный подход представляет собой раннюю терапию инвазивногомикоза — назначение противогрибковых препаратов при начальных признаках инвазивного микоза после определения галактоманнана или проведения компьютерной томографии легких.

Следует отметить, что полного согласия в отношении показаний к превентивной терапии противогрибковыми препаратами нет, однако лечение начинают после получения результатов лабораторных и/или радиологических исследований, свидетельствующих о наличии возможной инфекции. Температура при этой тактике не является обязательным симптомом, поскольку инвазивный аспергиллез может протекать без лихорадки.

Показаниями к превентивной терапии противогрибковыми препаратами являются двукратный положительный результат определения антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в крови в

отсутствие пневмонии и, наоборот, пневмония с радиологическими признаками, не строго характерными для инвазивного аспергиллеза, которая сохраняется или прогрессирует на фоне применения антибиотиков у больных с факторами риска инвазивного аспергиллеза. Превентивную терапию противогрибковыми препаратами проводят больным, входящим в группу высокого риска возникновения инвазивного аспергиллеза (острый лейкоз, миелодиспластический синдром, реципиенты аллогенных СКК).

Лечение

Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, впоследующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки.

Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Инвазивный аспергиллез

Инвазивный аспергиллез является ведущей грибковой инфекцией всовременной гематологии. В общей структуре инвазивных микозов у больных гемобластозами доля инвазивного аспергиллеза достигает 80%. Первичный очаг локализуется в легких (90—95%) и в придаточных пазухах носа (5—10%). Инвазивный аспергиллез преобладает у реципиентов аллогенных СКК, особенно неродственных, у больных острым лейкозом, чаще при миелоидном варианте, и миелодиспластическом синдроме.

Возбудители — в основном *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus*, реже *Aspergillus niger* и другие виды.

Факторы риска. Основными факторами, индуцирующими развитие инвазивного аспергиллеза, являются гранулоцитопения (нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) длительностью 10 и более дней на момент диагностики или в течение 60 дней до развития инвазивного аспергиллеза; трансплантация аллогенных СКК, лечение глюкокортикоидами и другими препаратами, приводящими к подавлению функции Т-лимфоцитов (циклоспорин, блокаторы ФНОα, алемтузумаб). Высокое содержание *Aspergillus* spp. в воздухе стационара при ремонтно-строительных работах приводит к учащению случаев инвазивного аспергиллеза.

Инвазивный аспергиллез легких

Симптомы. Начальные признаки скучные, в большинстве случаев бывает только лихорадка. В то же время температура не относится к специфическим симптомам инвазивного аспергиллеза: инфекция может развиться при нормальной или субфебрильной температуре, особенно у реципиентов аллогенных СКК. Другими симптомами являются кашель, сухой или с мокротой, кровохарканье, боль

в грудной клетке, одышка. При прогрессировании инфекции могут возникнуть легочно-кровотечение, дыхательная недостаточность, спонтанный пневмоторакс. У 30—40% больных происходит диссеминация инвазивного аспергиллеза, чаще в головной мозг или печень.

Диагностика инвазивного аспергиллеза легких

Критерии диагностики инвазивного аспергиллеза легких:

изменения в легких, характерные для инвазивного аспергиллеза, выявленные при КТ или рентгенографии грудной клетки;

выделение культуры *Aspergillus* spp. из мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) или биоптата легкого либо обнаружение истинного септицидного мицелия из биоптата (аспираата) при гистологическом или цитологическом исследовании;

выявление антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в сыворотке (индекс оптической плотности от 0,5 до 0,7 при исследовании двух образцов сыворотки или 0,7 и более при исследовании одного образца);

выявление антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (индекс оптической плотности 1,0 и более).

Радиологические особенности инвазивного аспергиллеза легких

Ранняя диагностика инвазивного аспергиллеза легких возможна только по данным современной компьютерной томографии — КТ высокого разрешения или мультиспиральной КТ. Рентгенография из диагностики инвазивного аспергиллеза должна быть исключена попричине позднего выявления поражений в легких. Радиологические проявления инвазивного аспергиллеза легких не являются строго специфичными. Характерны очаги с ровными контурами или инфильтраты треугольной формы, обращенные основанием к плевре, преобладает субплевральное расположение. На раннем этапе инфекции определяется симптом «ореола» (область разрежения, которая представляет собой геморрагический инфильтрат, окружающий некротизированную ткань легкого), в более отдаленные сроки — симптом «серпа» (формирование воздушной полости в виде полумесяца) или образование полости.

Диагноз инвазивного аспергиллеза устанавливают на основании наличия факторов риска, радиологических изменений, характерных для инвазивного аспергиллеза, в сочетании с микологическим подтверждением (положительный результат определения галактоманнана в крови или жидкости БАЛ, либо выделение культуры *Aspergillus* spp. из биоптата или жидкости БАЛ, либо обнаружение истинного септицидного мицелия при микроскопии биоптата или жидкости БАЛ).

Мониторинговые исследования

В процессе лечения противогрибковыми препаратами проводят мониторинг:

определение антигена *Aspergillus* spp. (галактоманнан) в крови 1-2 раза в неделю;

КТ легких каждые 2 недели, при клинической неэффективности лечения — чаще.

Стойко положительные результаты определения галактоманнана(индекс оптической плотности $> 0,5$) при терапии инвазивного аспергиллеза относятся к неблагоприятным факторам прогноза (достоверновыше летальность).

При повышении числа нейтрофилов (более $0,5 \times 10^9/\text{л}$) объем поражения в легких может увеличиваться, в то время как отмечается улучшение клинического состояния больного. В этих случаях модификацию противогрибковой терапии не проводят.

Радиологические проявления, относящиеся к характерным для инвазивного аспергиллеза, могут быть при инфекции, вызванной другими микроорганизмами, или при иных патологических состояниях. Это следует учитывать, особенно когда диагноз инвазивного аспергиллеза установлен только по данным радиологического исследования без микологического подтверждения. В таких случаях при клинической и радиологической неэффективности противогрибковой терапии активно проводят инвазивные диагностические исследования легких (БАЛ, биопсия).

Лечение инвазивного аспергиллеза

Основные принципы эффективной терапии инвазивного аспергиллеза:

своевременная диагностика;

незамедлительное назначение противогрибковых средств при подозрении на инвазивный аспергиллез;

назначение эффективных препаратов на первом этапе лечения.

Не следует стремиться доказывать этиологию всех случаев инвазивного аспергиллеза, проводя биопсию легкого или ожидая результаты

культуральных исследований; необходимо назначать эффективные противогрибковые препараты в адекватных дозах при подозрении на аспергиллез. Такая тактика обусловлена стремительным ростом мицелиальных грибов, особенно у больных с нейтропенией, когда в течение 24 часов *Aspergillus* spp. в паренхиме легкого разрастаются на 1—2 см.

Препарат выбора

Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, впоследующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом

в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки (приемнатащак или через 1 час после еды).

Вориконазол не назначают больным печеночными порфириями. Этой категории больных лечение проводят каспофунгином.

Альтернативные препараты

Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Амфотерицин В, 1,0 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Лечение амфотерицином В проводят только в тех случаях, когда в стационаре нет других препаратов, рекомендованных для лечения инвазивного аспергиллеза. Не назначают амфотерцин В больным с почечной недостаточностью, а также при одновременном лечении другими нефротоксичными препаратами.

Не начинают лечение инвазивного аспергиллеза итраконазолом попричине низкой биодоступности препарата, а также позаконазолом всуспензии.

Лечение инвазивного аспергиллеза не проводят микафунгином ввиду отсутствия доказательств эффективности данного препарата при этой патологии.

Использовать сочетание противогрибковых препаратов в качестве терапии первой линии не рекомендуется.

Тактика цитостатической терапии при инвазивном аспергиллезу взрослых пациентов

Введение цитостатических препаратов приостанавливают во всех случаях терапии острого лимфобластного лейкоза.

Удлиняют интервалы между курсами ПХТ при ремиссии.

Следующий курс ПХТ больным в ремиссии проводят с меньшим миелосупрессивным эффектом.

Курс ПХТ больным в ремиссии проводят при сокращении очага на 50% от исходной величины.

При РТПХ сокращают дозу глюкокортикоидов или назначают иммunoсупрессивные препараты другого ряда.

Хирургическое лечение инвазивного аспергиллеза легких - удаление инфильтратов: расположенных около крупных сосудов или перикарда;

при активном кровохарканье из отдельного очага;

приведших к инвазии в плевральную полость или ребра.

Длительность терапии составляет не менее 6—12 недель.

Критерий отмены противогрибкового препарата — регрессия очагов в легких.

Нормальные значения галактоманнана в сыворотке крови или в жидкости БАЛ не являются основанием для прекращения противогрибковой терапии.

У больных, излеченных от инвазивного аспергиллеза, в легких могут определяться остаточные изменения в виде паренхиматозных тяжей

или небольших полостей. Этим больным вновь назначают противогрибковые препараты в период очередной иммуносупрессии.

Применения итраконазола у больных гемобластозами следует избегать по причине его низкой эффективности.

Инвазивный аспергиллезный риносинусит

Симптомы: затруднение носового дыхания, выраженная локальная боль в области пораженной околоносовой пазухи, периорбитальный отек на стороне поражения, асимметрия лица. На слизистой оболочке нижней стенки и/или перегородки носового хода имеются некроз или изъязвления. При прогрессировании инвазивного аспергиллеза возникает деструкция мягкого и твердого неба, деструкция костей лицевой части черепа.

Диагностика аспергиллезного риносинусита:

радиологические признаки инфекции в придаточных пазухах носа; выделение культуры *Aspergillus* spp. из биоптата некротизированной слизистой оболочки носа или аспираата придаточных пазух носа либо обнаружение мицелия грибов при гистологическом или цитологическом исследовании биоптата (аспираата).

Лечение аспергиллезного риносинусита: используют те же препараты,

что при инвазивном аспергиллезе легких.

Резистентный инвазивный аспергиллез

Критерии диагностики: сохранение клинических признаков инфекции и отрицательная динамика в легких по данным КТ не ранее чем через 7 дней от начала лечения.

Лечение

Назначают сочетание противогрибковых препаратов, добавляя к вориконазолу каспофунгин, или назначают противогрибковый препарат другой группы, отменяя препарат первой линии.

Варианты терапии

Сочетание вориконазола и каспофунгина (в стандартных дозах внутривенно).

Каспофунгин, в первый день 70 мг, в последующие дни по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Позаконазол, по 400 мг внутрь 2 раза в сутки, если не использовались золы на первом этапе лечения инвазивного аспергиллеза.

Инвазивный аспергиллез ЦНС

Поражение аспергиллами ЦНС происходит в результате диссеминации — гематогенной или из соседнего органа (инвазия грибов из околоносовых пазух).

Критерии диагностики:

неврологические симптомы (судороги, гемипарез, нарушения сознания и др.);

выявление очагов в головном мозге при КТ или МРТ;

наличие первичного очага инвазии аспергиллами в легких или околоносовых пазухах.

В части случаев возможен положительный результат определения антигена *Aspergillus spp.* (галактоманнана) в спинномозговой жидкости.

Лечение инвазивного аспергиллеза ЦНС

Лечение включает назначение противогрибкового препарата и, по возможности, хирургическое удаление очага в головном мозге.

Препарат выбора

Вориконазол, в первый день по 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, впоследующие дни по 4 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, с переходом в дальнейшем на пероральную форму по 200 мг 2 раза в сутки (приемнатащак или через 1 час после еды).

При непереносимости или неэффективности вориконазола назначают:

Липидный комплекс амфотерицина В, 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

Позаконазол, по 400 мг внутрь 2 раза в сутки.

Противогрибковые препараты, включая амфотерицин В, интракальмально или в очаг поражения не вводят.

Хирургическое лечение заключается в резекции очага в головном мозге, которую проводят при условии, что не будет усугубления неврологических нарушений.

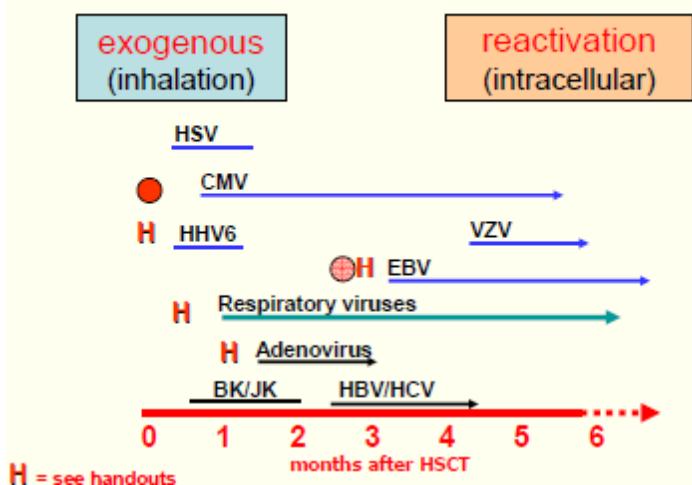
Вирусные инфекции

После ТКМ в различные периоды возможно развитие вирусных инфекций – от бессимптомной реактивации до заболевания с тяжелым течением.

Наибольшее клиническое значение имеет герпес вирус 5 типа (цитомегаловирус).

Вирусные инфекции после ТКМ

Viral infections after HSCT



Различают реактивацию цитомегаловирусной инфекции и ЦМВ болезнь. [149]

К реактивации относят случаи выявления антигенов или нуклеиновых кислот цитомегаловируса (обычно методом количественной ПЦР) без клинических проявлений.

Для диагностики ЦМВ болезни обязательно определение органного вовлечения методами, отличными от ПЦР. [ECILCMV]

Лечение ЦМВ болезни

Рекомендуется терапия ганцикловиром (**уровень доказательности А**).

Фоскарнет может использоваться вместе ганцикловира.

В качестве второй линии терапии используется цидофовир в комбинации с фоскарнетом или ганцикловиром (**уровень доказательности В**).

15.9 Диагностика и лечение РТПХ

Классификация РТПХ

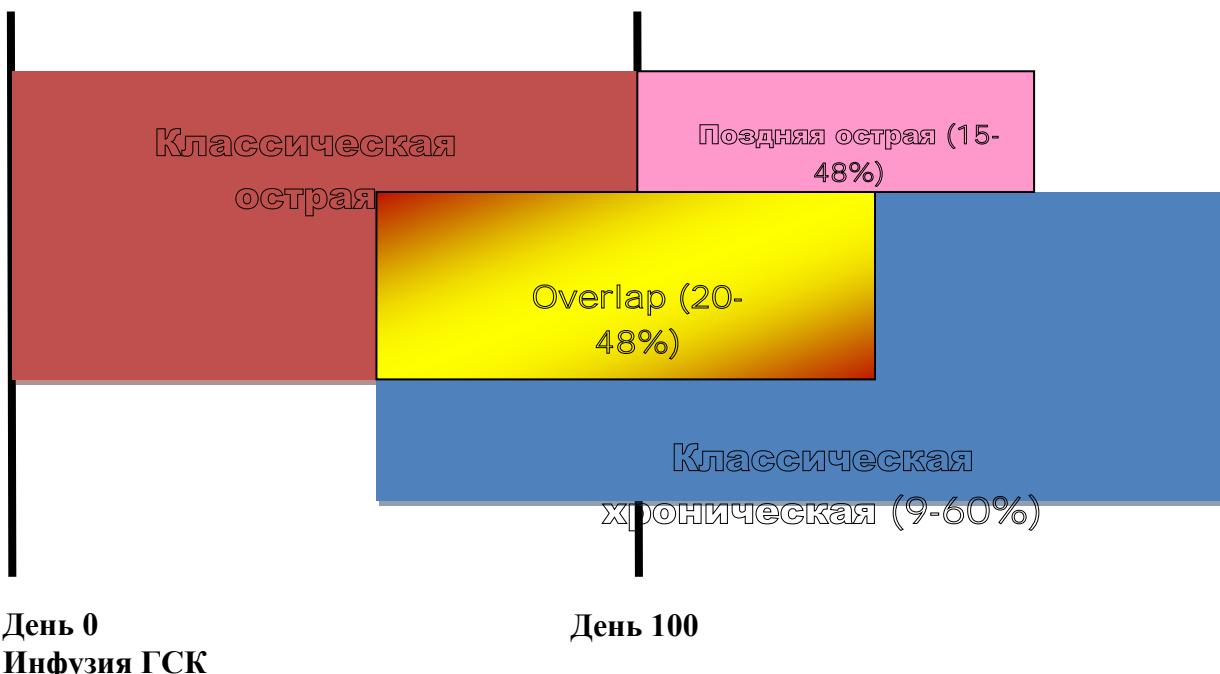
Исторически РТПХ, которая развивалась ранее 100 дней после ТКМ относилась к острой, позже 100 дней к хронической. В 2005 году согласительная конференция при поддержке Национального института здоровья США (NIH) приняла новые критерии диагностики и классификации РТПХ [150] для клинических исследований, которые были пересмотрены в 2014 году. [151]

Классификация РТПХ (NIH Consensus Conference, 2014; EBMT, 2012)

Категория	Время появления симптомов	Признаки острой РТПХ	Признаки хронической РТПХ
Острая РТПХ			
Классическая острая	≤100 дней	+	-

Персистирующая, рекуррентная или поздняя острая	>100 дней	+	-
Хроническая РТПХ			
Классическая хроническая	Без ограничений по времени	-	+
Overlap синдром	Без ограничений по времени	+	+

Схематично соотношение между различными видами РТПХ представлено на рисунке. [152,153]



Классификация острой РТПХ

Диагноз острой РТПХ базируется на характерных клинических проявлениях. В некоторых случаях острая РТПХ может проявляться неинфекционной лихорадкой.

Если картина острой РТПХ развивается до нейтрофильного приживления, то её относят к сверхострой РТПХ.

Наиболее часто при острой РТПХ поражаются кожа, печень и желудочно-кишечный тракт.

Типичными кожными изменениями при острой РТПХ является макулопапуллезная сыпь, начинающаяся с ладоней и подошв. Дифференциальный диагноз включает аллергические реакции на препараты, вирусные инфекции, синдром приживления и побочные эффекты химиотерапии или воздействия ионизирующего излучения. Преимущественная локализация высыпаний на лице, ладонях и подошвах, ассоциация с гипербилирубинемией или диареей более типичны для сыпи, связанной с острой РТПХ. Биопсия кожи может быть полезна в сложных диагностических случаях, но не должна быть

основанием для задержки с началом лечения при наличии классических клинических проявлений (**уровень доказательности D**). [154]

Острая РТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта проявляется секреторной диареей, тошнотой, рвотой, анорексией, потерей веса, болями в животе. В тяжелых случаях в стуле появляется кровь, связанная с изъязвлением слизистой кишки. Биопсия может требоваться в случаях, когда диагноз РТПХ не очевиден, но это не должно приводить к задержке с лечением (**уровень доказательности D**). Несмотря на то, что эндоскопическое исследование с биопсией являются «золотым стандартом» диагностики острой РТПХ желудочно-кишечного тракта, данная стратегия имеет ряд существенных ограничений и не может быть полезна во всех случаях. [155]

Печеночная РТПХ проявляется желтухой, повышением уровня коньюгированного билирубина, АЛТ и гаммаглутамилтранспептидазы. Дополнительными клиническими проявлениями острой РТПХ могут быть болезненная гепатомегалия, потемнение мочи, посветление стула, задержка жидкости. Неспецифические симптомы: лихорадка, снижение аппетита, тошнота. В тяжелых случаях развивается кожный зуд, связанный гиперхолалемией. Дифференциальный диагноз включает веноокклюзионную болезнь печени, вирусные инфекции (гепатит), токсический гепатит и сепсис.

Острая РТПХ, степени органного поражения (Glucksbergetal., 1974; Przepiorkaetal., 1994) [156,157]

Степень/ stage	Кожа	Печень	Кишечник
	Пятнисто-папулезная сыпь	Билирубин ммоль/л	Диарея (мл в сутки)
+	<25%	34-50	500-1000 или тошнота (±рвота), биопсия
++	25-50%	51-102	1000-1500
+++	Генерализованная эритродерма	103-255	>1500
++++	Буллезный эпидермолиз	>255	Сильная боль и/или илеус

Клиническое стадирование острой РТПХ (Glucksbergetal., 1974; Przepiorkaetal., 1994)

Стадия/grade	Степень		
	Кожа	Печень	ЖКТ
I	От + до ++	-	-
II	От + до +++	+	+
III	От ++ до +++	От ++ до +++	От ++ до +++
IV	От ++ до +++++	От ++ до +++++	От ++ до +++++

Примечание: необъяснимая тошнота и рвота в период с Д15 по Д50 требует в обязательном порядке

Классификация хронической РТПХ

До 2005 года на основании ретроспективного исследования 20 пациентов было предложено разделять хроническую РТПХ на ограниченную (локализованное поражение кожи и/или дисфункция печени) и экстенсивную. [158] Классификация была очень простой и удобной для повседневного использования, но не позволяла сопоставлять данные различных исследований и оценивать тяжесть хронической РТПХ.

В 2005 году на согласительной конференции, организованной NIH была принята новая классификация, построенная по тому же принципу, что и классификация острой РТПХ []:

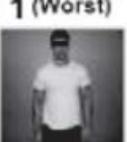
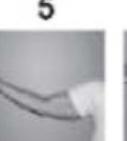
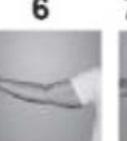
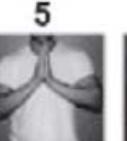
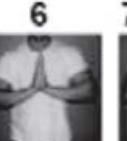
1. Оценка степени органного поражения (кожа, слизистая ротовой полости, глаза, желудочно-кишечный тракт, печень, легкие, суставы и фасции, женская половая система) выраженная в баллах от 0 до 3;
2. Оценка степени тяжести (умеренная, средняя и тяжелая) в зависимости от количества пораженных органов и степени органного поражения.

В 2014 году классификация была пересмотрена и дополнена. [159]

Хроническая РТПХ, степени органного поражения (NIH Consensus Conference, 2014)

Симптомы	Баллы			
	0	1	2	3
Общее состояние по ECOG	<input type="checkbox"/> 0 баллов	<input type="checkbox"/> 1 балл	<input type="checkbox"/> 2 балла	<input type="checkbox"/> 3-4 балла
Кожа Учитываемые признаки хр.РТПХ: <input type="checkbox"/> Макулопапулезная сыпь/эритема <input type="checkbox"/> Лихеноидноподобные изменения <input type="checkbox"/> Признаки склероза <input type="checkbox"/> Папуллосквамозные очаги или ихтиоз <input type="checkbox"/> фолликулярный кератоз	<input type="checkbox"/> Нет вовлечения	<input type="checkbox"/> 1-18% поверхности тела	<input type="checkbox"/> 19-50% поверхности тела	<input type="checkbox"/> >50% поверхности тела
	<input type="checkbox"/> Нет признаков склероза		<input type="checkbox"/> Небольшие признаки склеродермии, нет пахидермы (кожа собирается в складку)	<input type="checkbox"/> Выраженные признаки склеродермии <input type="checkbox"/> Пахидерма (не собирается в складку) <input type="checkbox"/> Неподвижная

				<input type="checkbox"/> Ульцерация
<input type="checkbox"/> Гиперпигментация <input type="checkbox"/> Гипопигментация <input type="checkbox"/> Пойкилодерма <input type="checkbox"/> Тяжелый генерализованный зуд <input type="checkbox"/> Поражение волос <input type="checkbox"/> Поражение ногтей	или			
Слизистая ротовой полости Лихеноидноподобные изменения присутствуют: <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ	<input type="checkbox"/> Нет симптомов	<input type="checkbox"/> Небольшие симптомы, но без значимого ограничения приема пищи и жидкости	<input type="checkbox"/> Умеренные симптомы с частичным ограничением приема пищи и жидкости	<input type="checkbox"/> Тяжелые симптомы и выраженные признаки заболевания при объективном осмотре с ограничением приема пищи и жидкости
Глаза Сухой кератоконъюнктивит (СКК), подтвержденный офтальмологом: <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ <input type="checkbox"/> Не обследовался	<input type="checkbox"/> Нет симптомов	<input type="checkbox"/> Легкие проявления симптомов «сухого глаза» не нарушающие повседневную активность (использование глазных капель ≤3 раз в день)	<input type="checkbox"/> Умеренные проявления симптомов «сухого глаза» частично нарушающие повседневную активность (использование глазных капель >3 раз в день или использование силиконовых обтураторов)	<input type="checkbox"/> Тяжелые симптомы «сухого глаза» со значимым нарушением повседневной активности (специальные очки для уменьшения боли) ИЛИ пациент не может работать из-за глазных симптомов ИЛИ потеря зрения в связи с СКК
ЖКТ <input type="checkbox"/> Феномен «пищеводных мембран» / проксимальная стриктура или кольцо <input type="checkbox"/> Дисфагия <input type="checkbox"/> Анорексия <input type="checkbox"/> Тошнота <input type="checkbox"/> Рвота <input type="checkbox"/> Диарея <input type="checkbox"/> Потеря веса ≥5% <input type="checkbox"/> Отсутствие прибавки в весе	<input type="checkbox"/> Нет симптомов	<input type="checkbox"/> Симптомы без существенной потери веса (<5%)	<input type="checkbox"/> Симптомы связанные с незначительной или умеренной потерей веса (5-15%) ИЛИ умеренная диарея без значимого нарушения повседневной активности	<input type="checkbox"/> Симптомы, ассоциируются с значимой потерей массы тела (более 15%), необходима нутритивная поддержка ИЛИ дилатация пищевода ИЛИ тяжелая диарея со значимым нарушением повседневной активности
Печень	<input type="checkbox"/> Нормальный общий билирубин или АЛТ и ЩФ менее 3х норм	<input type="checkbox"/> Нормальный уровень общего билирубина с АЛТ 3-5 норм или ЩФ ≥3 норм	<input type="checkbox"/> Повышение общего билирубина, но менее 51,3 мкмоль/л ИЛИ АЛТ > 5 норм	<input type="checkbox"/> Повышение общего билирубина более 51,3 мкмоль/л
Легкие	<input type="checkbox"/> ОФВ ₁ ≥80%	<input type="checkbox"/> ОФВ ₁ 60-79%	<input type="checkbox"/> ОФВ ₁ 40-59%	<input type="checkbox"/> ОФВ ₁ ≤39%
Суставы и фасции P-ROM баллы: Плечевые суставы (1-7): _____ Локтевые суставы (1-7): _____ Суставы запястья/пальцев (1-7): _____ Коленные суставы (1-7): _____	<input type="checkbox"/> Нет симптомов	<input type="checkbox"/> Умеренное напряжение и подвижности в конечностях И отсутствие ограничения повседневной активности	<input type="checkbox"/> Напряжение в конечностях ИЛИ суставные контрактуры, фасциит, умеренное снижение объема движений И незначительное или умеренное	<input type="checkbox"/> Контрактуры с значимым ограничением объема движений И значимое ограничение повседневной активности (неспособность одеть обувь,

			ограничение повседневной активности	застегнуть пуговицы и т.п.)			
Половая система <input type="checkbox"/> Не исследовалась Сексуальная активность <input type="checkbox"/> Есть <input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Нет симптомов	<input type="checkbox"/> Незначительные симптомы, возможен дискомфорт при гинекологическом осмотре	<input type="checkbox"/> Умеренные симптомы и возможны симптомы и дискомфорт при гинекологическом осмотре	<input type="checkbox"/> Выраженные симптомы			
Прочие изменения, связанные с хронической РТПХ (баллы от 0 до 3)							
Симптом/ Осложнение	Баллы	Симптом/ осложнение	Баллы	Симптом/ осложнение			
<input type="checkbox"/> Асцит (серозит)		<input type="checkbox"/> Myasthenia gravis		<input type="checkbox"/> Эозинофилия более 500 кл/мкл			
<input type="checkbox"/> Перикардиальный выпот		<input type="checkbox"/> Периферическая нейропатия		<input type="checkbox"/> Тромбоцитопения менее 100 тыс/мкл			
<input type="checkbox"/> Плевральный выпот		<input type="checkbox"/> Полимиозит		<input type="checkbox"/> Другие симптомы			
<input type="checkbox"/> Нефротический синдром		<input type="checkbox"/> Потеря более 5% веса без ЖКТ симптомов					
Общая тяжесть РТПХ (мнение исследователя)	<input type="checkbox"/> нет РТПХ	<input type="checkbox"/> Легкая РТПХ	<input type="checkbox"/> Умеренная РТПХ	<input type="checkbox"/> Тяжелая РТПХ			
Фотографический объем движений (Photographic Range of Motion (P-ROM))							
Shoulder	1 (Worst)	2	3	4	5	6	7 (Normal)
							
Elbow	1 (Worst)	2	3	4	5	6	7 (Normal)
							
Wrist/finger	1 (Worst)	2	3	4	5	6	7 (Normal)
							
Ankle	1 (Worst)	2	3	4 (Normal)			
							

Хроническая РТПХ, общая степень тяжести (NIH Consensus Conference, 2014)

Степень тяжести	Количество вовлеченных органов	Баллы	Вовлечение легких, баллы
Легкая (mild)	1 или 2	Не более 1	0
Умеренная (moderate)	3 или более	Не менее 1	0
	По крайней мере 1	2	0
	0	0	1
Тяжелая (severe)	По крайней мере 1	3	
			2 или 3

Симптомы хронической РТПХ (NIH Consensus Conference, 2014)

Орган или локализация	Диагностические	Возможные	Не диагностические	Общие с острой РТПХ
Кожа	Пойкилодерма Лихеноидные изменения Локализованная склеродерма Склеротический лихен	Депигментация Папулосквамозные очаги	Потливость Ихтиоз Фолликулярный кератоз Гипопигментация Гиперпигментация	Эритема Макулопапуллезная сыпь Зуд
Ногти		Дистрофия Продольная исчерченность Продольная исчерченность, слоистость, повышенная ломкость, Онихолиз Pterygium unguis Потеря ногтя (обычно симметричная, затрагивающая большинство ногтей)		
Волосы на голове и теле		Появление очагов рубцовой и нерубцовой аллопеции (после восстановления волосистого покрова, нарушенного химиотерапией) Выпадение волос на теле	Истончение, тусклость, повышенная жесткость волос и гнездная алопеция (не объяснимые эндокринными или другими причинами) Преждевременная седина	
Слизистая ротовой полости	Лихеноидные изменения	Ксеростомия Мукоцеле Атрофия слизистой Изъязвление Псевдомембранны		Гингивит Мукозит Эритема Боль
Глаза		Появление	Фотофобия	

		сухости, ощущения песка в глазах, болезненности СКК Рубцовый конъюнктивит Сливные поля перфорирующей кератопатии	Периорбитальная гиперпигментация Блефарит (эрitemа или отечность)	
Половые органы	Лихеноидные изменения Склеротический лихен	Эрозии Трецины		
Женщины	Атрофический вагинит или слипание половых губ и клитора	Язвы		
Мужчины	Фимоз, рубцовые изменения или стеноз уретры, мочеискусственного отверстия			
ЖКТ	Пищеводная мембрана Стриктуры или стеноз в верхней или средней трети пищевода		Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы	Анорексия Тошнота Рвота Диарея Потеря веса Задержка роста у детей Общий билирубин, ЩФ более 2x норм АЛТ более 2x норм
Легкие	Облитерирующий бронхиолит, диагностированный с использованием биопсии Синдром облитерирующего бронхиолита (может быть связан с РТПХ если имеются признаки хронической РТПХ других органов)	Эмфизема и бронхоэкаты по данным КТ грудного сегмента	Криптогенная организующаяся пневмония Рестриктивное заболевание легких	
Мышцы, фасции, суставы	Фасциит Вторичные контрактуры или тугоподвижность	Миозит или полимиозит	Отек Мышечные судороги Артралгии или артриты	
Кровь и иммунная система			Тромбоцитопения Эозинофilia Лимфопения Гипо- или гипер gammaglobulinemia Аутоантитела (ИТП, автоиммунная	

			гемолитическая анемия) Феномен Рейно Перикардиальный или плевральный выпот Нефротический синдром Myastenia gravis Нарушения проводимости сердца или кардиомиопатия	
--	--	--	---	--

Лечение острой РТПХ

Лечение острой РТПХ, gradeI

Пациенты с острой РТПХ gradeI по определению затрагивающую только кожу не требуют системной терапии (**уровень доказательности D**). Рекомендуется использование топических стероидов и такролимуса в виде мази для наружного применения и оптимизация дозы СНИ, если пациенты получают их в режиме профилактики (**уровень доказательности D**).

Топические препараты для лечения кожной РТПХ

Степень выраженности и локализация	Препараты			
	Гидрокортизон	Флуметазона пивалат	Бетаметазон	Клобетазола пропионат
Степень выраженности локальных изменений	Минимальная	Умерено	Выраженная	Сильно выраженная
Локализация				
Лицо	2 раза в день Долгосрочное использование приемлемо	2 раза в день 6-12 месяцев	2 раза в день 4-12 недель	Следует избегать
Тело			2 раза в день, Длительная терапия может быть целесообразной	2 раза в день 4-12 недель
Ладони и стопы			2 раза в день, Длительная терапия может быть целесообразной	2 раза в день Длительная терапия может быть целесообразной

Примечание. Такролимус в виде мази может использоваться как дополнение к топическим стероидам при любой локализации высыпаний.

Лечение острой РТПХ, gradeII-IV

Первая линия терапии

Острая РТПХ, grade ≥ 2 требует проведения системной терапии (**уровень доказательности D**). [BCSH/BSBMT]

В качестве первой линии терапии рекомендуются глюкокортикоиды – метилпреднизолон 1-2 мг/кг/сут или преднизолон 1-2-2.5 мг/кг/сут (**уровень доказательности B**). У

пациентов с острой РТПХ gradeII возможно использование более низкой дозы ГКС – 1 мг/кг/сут в пересчете на метилпреднизолон. [BCSH/BSBMT]

Пациенты, которые получают профилактику РТПХ, основанную на CNI нуждаются в коррекции дозы CsA или Tx. [EBMT, ABMT, BCSH/BSBMT]

По данным крупного ретроспективного исследования (733 пациента) низкие дозы преднизолона (1 мг/кг/сут) в сравнении со стандартными дозами (2 мг/кг/сут) являются менее токсичными, но не уступают им в эффективности. [160]

Применение комбинированной инициальной терапии рекомендуется только в рамках клинических исследований.

Использование топических стероидов и таクロлимуса для лечения кожной острой РТПХ может быть продолжено/начато одновременно с терапией системными ГКС.

Назначение «неабсорбируемых» стероидов (например, будесонид) для приема внутрь возможно при острой РТПХ кишечника с целью уменьшения дозы системных ГКС (**уровень доказательности С**). Рекомендуется начинать прием будесонида одновременно или на сутки позже начала введения системных ГКС. «Небсорбируемые» стероиды, особенно при назначении в высокой дозе могут оказывать значимые системные побочные эффекты.

Оптимальное время и темп отмены системных ГКС при достижении полного ответа не определены и в этом вопросе в настоящее время нет консенсуса.

В проспективном рандомизированном исследовании I. Hings и соавт. у пациентов, после ответа на преднизолон 60 мг/м² к 14 дню, которым проводилась более быстрое снижение дозы преднизолона в течение 86 дней не отличались по частоте рецидивов острой РТПХ, хронической РТПХ, инфекционных и неинфекционных осложнений, связанных с терапией ГКС, количеством госпитализаций и шестимесячной выживаемости от группы пациентов, которым снижение дозы проводилось в течение 147 дней [161]

В крупном (n=864) ретроспективном исследовании снижение дозы преднизолона проводили еще более быстрыми темпами – в течение 56 дней [162]. Не выявлено статистически значимого увеличения количества ответов на терапию ГКС между 14 днем, 28 днем и 56 днем.

Таким образом, терапия ГКС при острой РТПХ в терапевтических дозах (≥ 60 мг/м² или 1 мг/кг в пересчете на преднизолон) продолжительностью более 14 дней не целесообразна (**уровень доказательности С**).

При персистировании симптомов острой РТПХ \geq gradeII после 14 дня от начала терапии ГКС и возможном положительном эффекте их пролонгированного приема рекомендуется постепенная отмена ГКС не более, чем за 8 недель со скоростью 0,2 мг/кг за 3-5 дней (со стартовой

дозы не более 30 мг/м² или 0,5 мг/кг) (**уровень доказательности С**). Проведение снижения дозы ГКС возможно по альтернирующей схеме. [45] После снижения дозы ГКС до уровня 20-30 мг/сут темп снижения может быть уменьшен.

Вторая линия терапии.

Принятие решения о начале терапии второй линии должно быть происходить как можно раньше в случае отсутствия эффекта ГКС и увеличения тяжести острой РТПХ.

Критерии ответа на терапию острой РТПХ на стероидную терапию

Вид ответа	Определение
Полный ответ	Полное разрешение всех проявлений острой РТПХ во все органах без использования терапии второй линии
Частичный ответ	Уменьшение степени выраженности всех органных проявлений острой РТПХ без их полного разрешения и регресса без использования терапии второй линии
Отсутствие ответа / персистирование	Сохранение всех органных проявлений острой РТПХ или добавление терапии второй линии или смерть
Прогрессирование	Увеличение выраженности острой РТПХ по крайней мере по одному органу

Показания для начала терапии второй линии (определение стероид-резистентной острой РТПХ)

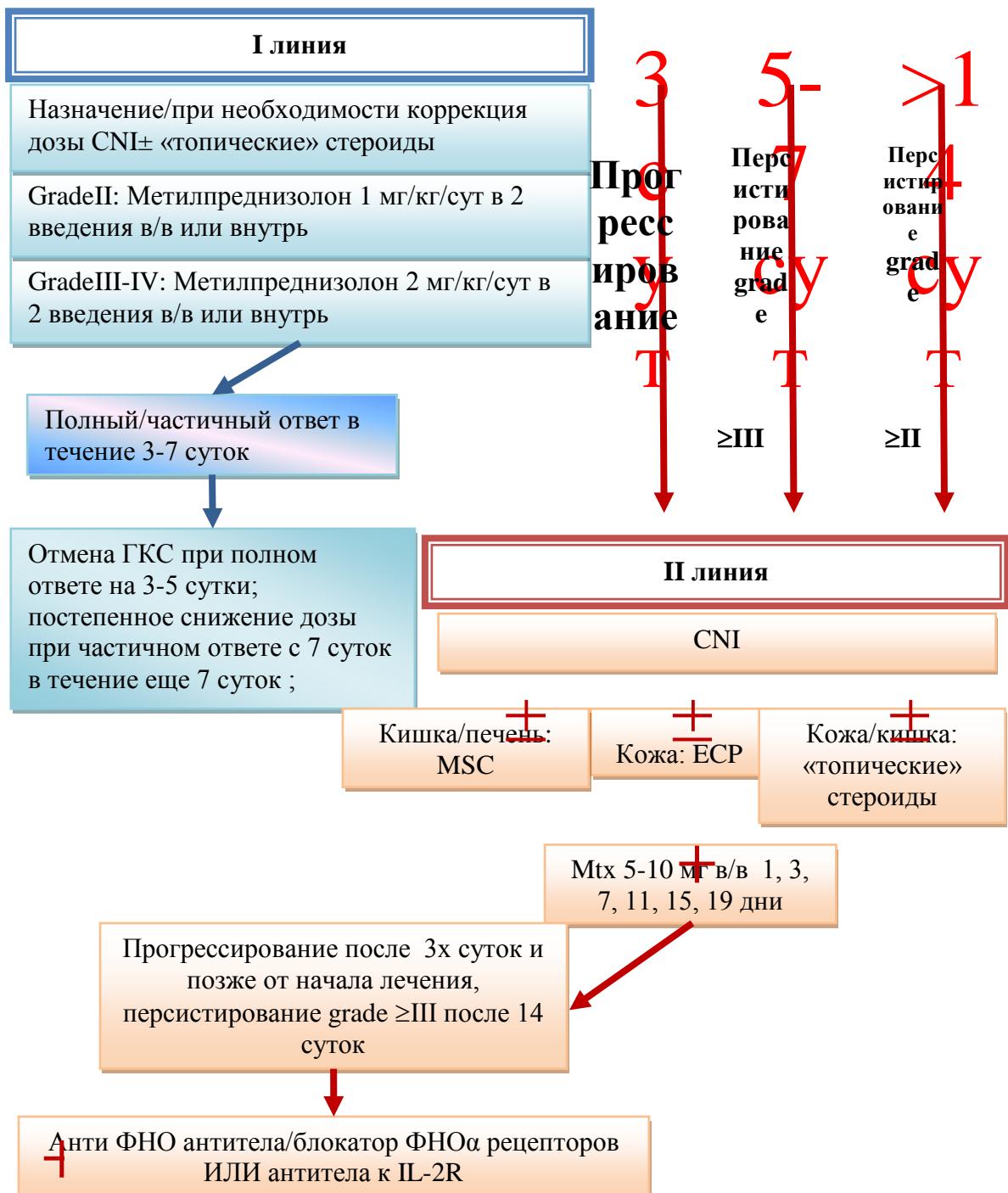
Время от начала первой линии (системные ГКС)	Показания
3 дня	Прогрессирование острой РТПХ
5-7 дней	Персистирование острой РТПХ, grade≥III
Более 14 дней	Персистирование острой РТПХ, gradeII

В рекомендациях AsBMT проведен обзор 29 исследований различных препаратов второй линии в лечении острой РТПХ. Анализ 6-

месячной выживаемости, частоты полных ответов на лечение, соотношения полных и частичных ответов не позволил выявить преимущество какой-либо схемы лечения или препарата. [АВМТ]

Таким образом, выбор второй линии терапии проводится лечащим врачом руководствуясь предшествующим лечением, соображениями потенциальной токсичности различных схем, взаимодействия с другими препаратами, стоимости, вида органного поражения.

Алгоритм лечения острой РТПХ, gradeII-IV



Препараты/методы, рекомендуемые для использования во второй линии лечения острой РТПХ

Название препарата, метода	Рекомендации по использованию/Дозирование	Побочные эффекты	Уровень доказательности
Экстракорпоральный фотоферез (ECP)[163,164]	Метод выбора при РТПХ кожи и слизистых. <u>1 вариант:</u> [АВМТ] 1я неделя - 3 раза в неделю; 2-12 недели – 2 раза в неделю; Далее – 1 раз в 2 недели <u>2 вариант:</u> 1 раз в неделю минимально 8 недель [Das Gupta <i>et al</i> , 2011]	Гипокальциемия, риск микробной контаминации взвеси лимфоцитов, анемия	D
Анти-ФНО антитела и блокатор ФНО α рецепторов [165,166]	<u>Инфликсимаб:</u> в/в 10 мг/кг/нед №4 <u>Этанерцепт:</u> подкожно 0,4 мг/кг (максимальная доза 25 мг) 2 раза в неделю в течение 8 недель; в/в в 1, 4, 8, 15, 22 дни курса	Высокий риск реактивации вирусных инфекций	D
Сиролимус [167]	Назначается внутрь 0,5 мг, 1 мг или 2 мг. Целевой уровень концентрации 3-12 нг/мл (менее 10 нг/мл при комбинации с CNI)	Взаимодействует с вориконазолом (требуется 90% редукция дозы), позоконазолом (75% редукция), флуконазолом (25% редукция). Может повышать риск рабдомиолиза в сочетании со статинами. При развитии ТМА прием CNI прекращается, доза сиролимуса снижается (концентрация менее 10 нг/мл).	D
MMF/MPS/MPA [168,169]	Режим дозирования аналогичен профилактическому (см. 15.3)	Диарея, лейкопения, сепсис и оппротунические инфекции (реактивация ЦМВ и ВПГ)	D
Антитела к рецептору интерлейкина 2 /IL-2R/CD25/ [170,171]	<u>Даклизумаб:</u> в/в, медленно (в течение 15 мин), в периферическую или центральную вену. Рекомендуемая доза — 1 мг/кг массы тела <u>Денилейкин дифитокс:</u> 9 мкг/кг в 1, 3, 5, 15, 17 и 19 дни в/в <u>Инолимумаб:</u> в/в 0,3 мг/кг/сут №10 <u>Базиликсимаб:</u> в/в 40 мг/нед №2-3	Высокий риск реактивации вирусных инфекций с тяжелым течением, диспепсия	D
Мезенхимальные стволовые клетки [172, 173, 174,175]	1-2 × 10 ⁶ клеток/кг 2 раза в неделю в течение 4x недель, далее при отсутствии полного ответа 1 раз в неделю в течение 4x недель	Фебрильные трансфузионные реакции	D

Алемтузумаб [176]	<p>В/в инфузия, продолжительностью не менее 2х часов не более 3 мг. При хорошей переносимости суточная доза может быть увеличена максимально до 10 мг. Продолжительность терапии и кратность введения алемтузумаба для лечения острой РТПХ неизвестна. Период полувыведения препарата составляет около 12 дней.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Очень высокий риск тяжелых вирусных инфекций (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, аденоовирус). Обязательно еженедельное мониторирование с использованием метода ПЦР. 2. Риск развития пневоцистной пневмонии. 3. Компоненты крови требуют облучения в связи с риском трансфузионно обусловленной РТПХ. 4. Цитопения и гипоплазия костного мозга, потенциально летальные. 5. Аутоиммунная тромбоцитопения и гемолитическая анемия. 6. Инфузационные реакции – озноб с лихорадкой (80-90%), тошнота и рвота (30-50%) 	D
Пентостатин [177]	<p>В/в 1,5 мг/м² в дни 1-3, 15-17</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Высокий риск тяжелых вирусных инфекций. Необходим еженедельный контроль с использованием ПЦР до 6 месяцев после последней дозы антитимоцитарного глобулина (если использовался) или повышения абсолютного 	D

		<p>количества лимфоцитов более 300 клеток в мкл.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Миелосупрессия. При снижении уровня лейкоцитов менее 1 тыс/мкл требуется снижение дозы на 50% и отмена терапии при снижении менее 0,5 тыс/мкл. Доза снижается до 0,75 мг/м² при СКФ 30-50 мл/мин и отменяется при снижении менее 30 мл/мин/1.73 м². 3. Нейротоксичность. Требует отмены препарата. 	
Метотрексат[178, 179,180]	<p>Эффективен при РТПХ кожи (77% ответов), печени (72% ответов). Может использоваться при РТПХ кишки (50% ответов), слизистой рта (42,5% ответов) и легких.</p> <p>Дозирование:5-10 мг в/в или 10-15 мг внутрь, далее каждый 3 или 4 после первого введения (интервал после второго введения и последующих может увеличиваться максимально до 7 дней) до достижения полного или частичного ответа, прогрессии РТПХ или развития побочных эффектов (мукозит III-IV степени, тяжелые инфекционные осложнения).</p> <p>Максимально до 6 введений, в среднем от 2 до 3 введений.</p> <p>Доза Mtx снижается до 5 мг в/в (10 мг внутрь) при лейкопении менее 2 тыс/мкл и тромбоцитопении менее 50 тыс/мкл.</p>	<p>1. Миелосупрессия в 15% случаев. Не требует при отсутствии инфекционных осложнений прекращения лечения.</p> <p>2. Имеется риск развития мукозита (в исследованиях по острой РТПХ случаи мукозита не зафиксированы)</p>	D
Циклофосфамид [181]	<p>Наиболее высокая частота ответов при РТПХ кожи (100% полных ответов), слизистой рта (50% полных, 50% частичных), печени (60% полных, 10% частичных). При РТПХ кишки неэффективен (нет полных ответов, 29% частичных).</p> <p>Дозирование: 1000 мг/м² в/в на фоне гидратации, без использования уромитексана, колониестимулирующих</p>	<p>Миелосупрессия, реактивация цитомегаловируса, полиомавируса.</p>	

	факторов		
Антитимоцитарный глобулин [182, 183]	<p>Инфузия проводится в палате интенсивной терапии, проводится мониторинг АД, СО₂, ЧСС. Должны быть условия и специалисты для проведения искусственной вентиляции легких и интенсивной терапии анафилактического шока и других тяжелых аллергических реакций</p> <p><u>Кроличий антитимоцитарный глобулин:</u> В/в 0,5 мг/кг в для первой инфузии, увеличение до 1-1,5 мг/кг для последующих. Общая суммарная доза 6-7,5 мг/кг. Продолжительность курса 4-7 дней.</p> <p><u>Лошадиный антитимоцитарный глобулин:</u> В/в 15 мг/кг/сут №6</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Аллергические реакции и анафилактический шок. Перед первым введением рекомендуется внутрикожная проба (0,1 мл в разведении 1:1000). Перед введением препарата проводится премедикация с использованием ГКС (преднизолон или метилпреднизолон не менее 1мг/кг) 2. Сывороточная болезнь (5-10%) – диспnoe, артралгии, боли в грудной клетке, спине, диарея, тошнота, рвота. 3. Миелосупрессия – лейкопения, тромбоцитопения. 4. Высокий риск тяжелых вирусных инфекций. Необходим еженедельный контроль с использованием ПЦР до 6 месяцев после последней дозы антитимоцитарного глобулина (если использовался) или повышения абсолютного количества лимфоцитов более 300 клеток в мкл. 	D
Treg [184]	Стартовая доза 1×10^5 клеток/кг с эскалацией дозы до $5-10 \times 10^6$ клеток/кг	Побочных инфузионных реакций, тяжелых инфекций, повышения частоты рецидивов не зафиксировано	D

Препараты, не рекомендованные для лечения острой РТПХ во второй линии

Название препарата	Уровень доказательности
Ритуксимаб	D
Талидомид	D
Азатиоприн	D

Лечениехронической РТПХ

Лечение хронической РТПХ проводится мультидисциплинарной командой, состав которой определяется в зависимости от вовлечения различных органов и систем (**уровень доказательности D**). Наиболее часто требуется участие дерматологов, офтальмологов, гинекологов, ревматологов, гастроэнтерологов, пульмонологов и др.

Первая линия терапии хронической РТПХ

«Топические» стероиды и другие иммуносупрессивные препараты могут применяться при хронической РТПХ также как и в случае острой РТПХ при легкой (mild) степени тяжести в монорежиме, в остальных случаях в комбинации с системной терапией.

Помимо CNI и стероид-содержащих мазей и кремов, таблетированных форм с «неабсорбируемыми» стероидами при легочной хронической РТПХ используются ГКС в форме дозированных ингаляторов (беклометазон, флутиказон) в комбинации или без с β2-адреномиметиками.

Локальная терапия хронической РТПХ слизистой ротовой полости [185]

Фармакологическая группа	Лекарственная форма	Препараты, форма выпуска	Инструкция по использованию
Кортикоステроиды	Раствор	Дексаметазон 0,1 мг/мл (5 мл) Будесонид 0,3-0,6 мг/мл (10 мл) Преднизолон 3 мг/мл (5 мл) Триамсинолон 1% (5 мл)	Наносить раствор на слизистую рта на 4-6 минут 4-6 раз в день, не проглатывать. Ждать 10-15 минут до приема пищи, воды.
	Гель, крем, мазь	флюоцинолона ацетонид 0,025 % Флюоцинонид 0,05% Клобетазол 0,05% Триамцинолон 0,1-0,5%	Наносить на очаги поражения 2-4 раза в день (продолжительность курса не более 14 дней)
CNI	Раствор	Такролимус 0,1 мг/мл (5 мл) Циклоспорин	Наносить раствор на слизистую рта на 4-6 минут 4-6 раз в день, не проглатывать. Ждать 10-15 минут до приема пищи, воды.
	Мазь	Такролимус 0,1%	Наносить на очаги поражения 2-4 раза в день (продолжительность курса не более 14 дней)
Антиметаболиты	Раствор	Азатиоприн 5 мг/см ³	-
	Гель	Азатиоприн 5 мг/см ³	-
Антиangiогенные	Раствор	Талидомид	-
	Гель	Талидомид	-

препараты		
-----------	--	--

Локальная сопроводительная терапия при хронической РТПХ слизистой ротовой полости []

Симптом	Методы лечения
Боль	Топические анестетики (лидокаин 2% раствор, тетракаин, бензокаин) CO2 лазер 1 W на 2-3 секунды/1 мм ²
Ксеростомия/гипосаливация	Искусственная слюна Электростимуляция Гели, жевательные резинки
Кариес и заболевания периодонта	Гигиена полости рта

NIH консенсус рекомендует проведение системной терапии при умеренной (moderate) и тяжелой (severe) хронической РТПХ с учетом наличия признаков высокого риска. []

Показания для системной терапии хронической РТПХ [186]

Тяжесть по NIH	Максимальная тяжесть органных проявлений	Количество вовлеченных органов	Признаки высокого риска	Системная терапия
Легкая (mild)	1 (0 для легких)	≤2	Отсутствуют	Не требуется
			Имеются	Возможна. У пациентов с высоким риском рецидива необходимо обсуждение
Умеренная (moderate)	1 (0 для легких)	≥3	Имеются или отсутствуют	Требуется. У пациентов с высоким риском рецидива необходимо обсуждение
	2 (1 для легких)	Любое	Имеются или отсутствуют	Требуется. У пациентов с высоким риском рецидива необходимо обсуждение
Тяжелая (severe)	3 (2 для легких)	Любое	Имеются или отсутствуют	Требуется

Признаки высокого риска: тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$, прогрессирующее начало, общий билирубин более 34,2 мкмоль/л в дебюте хронической РТПХ

К настоящему времени опубликовано только 6 рандомизированных исследований III фазы, которые оценивают различные варианты инициальной терапии хронической РТПХ. [187]

Оптимальный вариант первой линии хронической РТПХ до настоящего времени не определен и результаты существующих схем оцениваются как субоптимальные.[188]

В большинстве случаев в качестве стартовой терапии при хронической РТПХ используется преднизолон 1 мг/кг/сут в один или два приема в сочетании с CNI (**уровень доказательности В**).

В рандомизированном исследовании S. Кос и соавт. было показано, что сочетание преднизолона с циклоспорином (CsA) уменьшает суммарную дозу ГКС и частоту побочных эффектов преднизолона, в т.ч. асептических некрозов головки бедренной кости, но не снижает летальность, ассоцииированную с трансплантацией. [189]

Эффективность монотерапии CNI при хронической РТПХ не оценивалась. В режиме профилактики комбинация CsA и метилпреднизолон имеет ограниченную эффективность и не является рекомендованной, уступая CsA в монорежиме (**уровень доказательности А**). [190] Использование CNI для лечения хронической РТПХ в монорежиме возможно (**уровень доказательности D**).

Рандомизированных исследований, сравнивающих различные дозы ГКС и длительность лечения не проводилось. [191] По данным ретроспективных исследований медиана продолжительности терапии ГКС при хронической РТПХ может составлять до 2-3,5 года. [192, 193]

В британских рекомендациях [BCSH/BSBMT хр.РТПХ] предлагаются следующие режимы терапии хронической РТПХ кортикостероидами:

1. Онкологический исследовательский центр Фреда Хатчинсона [194]: преднизолон 1 мг/кг/сут в течение 14 дней.
 - a. Если к 14 дню проявления РТПХ стабильны или имеется улучшение преднизолон назначается по 1 мг/кг через день и доза уменьшается на 25% каждую неделю в течение 6 или 8 недель;
 - b. Если к 14 дню ответ не полный доза 1 мг/кг ежедневно в течение в течение 2-3 месяцев и далее снижается на 10-20% в месяц до общей продолжительности терапии 9 месяцев. Скорость снижения дозы преднизолона определяется клиническим ответом.
2. Группа из Сиэтла: преднизолон 1 мг/кг в течение 14 дней, далее снижение по альтернирующей схеме в течение 4 недель, если имеется улучшение или проявления хронической РТПХ стабильны.

В качестве первой линии терапии (монорежим или сочетание с ГКС) имеют доказанную **неэффективность** следующие препараты (**уровень доказательности А**):

- Азатиоприн [195]
- Талидомид) [196]
- MMF [197]
- Гидроксихлорохин [198].

Показанием для начала терапии второй линии является неэффективность первой.

Для оценки ответа на терапию хронической РТПХ предложены ряд шкал. Наиболее часто используемая система градации ответа при хронической РТПХ была предложена консенсусом NIH [199], но она является излишне детализированной, может применяться в клинических исследованиях, но неудобна для практической работы.

Более удобным для ежедневного использования является алгоритм оценки ответа на терапию хронической РТПХ предложенный Y.Ianamoto и соавт. [200] на основании рекомендаций NIH.

Критерии ответа на терапию хронической РТПХ в модификации.

Ответ	Степень вовлеченности органов и систем до начала лечения	Критерии
Полный ответ	Кожа, % от площади поверхности тела	0
	Глаза, шкала NIH	0 баллов
	Слизистая ротовой полости, 15 бальная система Шуберта	0 баллов
	ЖКТ, шкала NIH	0 баллов
	Печеночные пробы (АлТ, ЩФ, билирубин)	≤ верхней границы референсного интервала
Частичный ответ	Кожа, % от площади поверхности тела ≥50%	e/s ≤0,5; e>0
	25-50%	s-e≥25%; e>0
	<25%	Возможен только полный ответ
	Глаза, слизистая ротовой полости, ЖКТ, шкала NIH 3	e1 или 2
	2	e1
	1	Возможен только полный ответ
	Печеночные пробы (АлТ, ЩФ, билирубин) ≥ 3 норм	e/s≤0,5; e>верхней границы референсного интервала
	<3 норм	Возможен только полный ответ
Прогрессия заболевания	Кожа, % от площади поверхности тела	e-s ≥25%
	Глаза, слизистая ротовой полости, ЖКТ, шкала NIH	e-s≥1
	Печеночные пробы (АлТ, ЩФ, билирубин) s≥3 норм	e-s≥3 норм
	s<3	e-s≥2 норм

	Легкие, шкала NIH	$e-s \geq 1$
Стабилизация	Любой орган	Ничего из перечисленного
Примечание: e – количество баллов/объем поражения на момент оценки ответа; s – количество баллов/объем поражения до начала лечения		

Вторая линия терапии хронической РТПХ

Определенных стандартов для лечения хронической РТПХ до настоящего времени не разработано в связи с недостаточным количеством данных об эффективности различных подходов к терапии.

Вторая линия терапии хронической РТПХ требуется в случае отсутствия полного/частичного ответа на первую линию терапии, например при недостаточном ответе на ГКС (**уровень доказательности D**) [цит. по BCSH/BSBMT xp.РТПХ, Martin 2006]:

- Прогрессия на фоне терапии преднизолоном 1 мг/кг продолжительностью ≥ 2 недели
- Стабилизация на фоне терапии преднизолоном 0,5 мг/кг продолжительностью $\geq 4-8$ недель
- Невозможность снизить дозу преднизолона ниже 0,5 мг/кг/сут без признаков клинического ухудшения.

Необходимо учитывать, что некоторые клинические проявления хронической РТПХ являются необратимыми (например, склеродермические очаги, изменения пигментации) и не требуют длительного лечения. [201]

Несмотря на доступность множества вариантов терапии хронической РТПХ второй линии на сегодняшний день единственным способом подобрать индивидуальное лечение для пациента является “trial-and-error system” (метод проб и ошибок). [202] Основной принцип заключается в том, что на первом этапе назначаются эффективные и наиболее безопасные методы, например CNI, экстракорпоральный фотоферез. Препараты с большим количеством побочных эффектов резервируются для последующего лечения. Ответ на лечение оценивается через 8-12 недель. Если пациенты прогрессируют через 4 недели после начала терапии, рассматривается следующая линия терапии. Для ответа при склеротических изменениях кожи требуется больше времени – до 6 месяцев.

Терапия, наиболее часто используемая при хронической РТПХ с дополнениями (уровень доказательности D)

Терапия	Рекомендуемые дозы	Комментарии, побочное действие
Экстракорпоральный фотоферез	Один сеанс в две недели. Продолжительность лечения до 3х месяцев	Наиболее эффективно при кожной хронической РТПХ. Спаринг-эффект с ГКС.
MMF/MPS/MPA	1 г два раза в день внутрь или внутривенно	Спаринг-эффект с ГКС. Энтеротоксических эффект может

		симулировать РТПХ кишечника.
Метотрексат	5 мг/м ² или 7.5 мг/м ² 1 раз в неделю внутрь или в/в или по схеме лечения острой РТПХ	Спаринг-эффект с ГКС. Имеет преимущество при РТПХ кожи и слизистых. Может развиваться цитопения.
Ритуксимаб	375 мг/м ² 1 раз в неделю в течение 4х недель	Преимущество при вовлечении кожи, мышц, суставов.
Сиролимус	1–4 мг/сут внутрь до целевой концентрации в сыворотке 4–12 нг/мл	Требует мониторинга концентрации. Повышает риск тромботической микроangiопатии при сочетании с СНИ. Может быть причиной гиперлипидемии, миелосупрессии, нарушения функции почек и судорог.
Пентостатин	4 мг/м ² каждые 2 недели в/в	Цитопения, инфекции
Талидомид	100–800 мг/сут внутрь (суточная доза может быть разделена на несколько приемов)	Дозы более 200 мг плохо переносятся. Побочные эффекты: нейротоксичность, запор, тромбозы (требует профилактического приема антикоагулянтов или антиагрегантов), сонливость, нарушения ритма сердца
Иматиниб	100–200 mg once daily orally increased to 400 mg daily if tolerated	Наилучший ответ при рефрактерной склеротической хронической РТПХ. Возможный эффект при нетяжелой РТПХ легких. Побочные эффекты – задержка жидкости, одышка, миелосупрессия.
Мезенхимальные стволовые клетки [203]	1-2 × 10 ⁶ клеток/кг 2 раза в неделю в течение 4х недель, далее при отсутствии полного ответа 1 раз в неделю в течение 4х недель	Фебрильные трансфузационные реакции
Анти-ФНО антитела и блокатор ФНО α рецепторов	Инфликсимаб: в/в 10 мг/кг/нед №4 Этанерцепт: подкожно 0,4 мг/кг (максимальная доза 25 мг) 2 раза в неделю в течение 8 недель; в/в в 1, 4, 8, 15, 22 дни курса	Высокий риск реактивации вирусных инфекций

Поздние осложнения

Поздние осложнения – это осложнения которые проявляются спустя три месяца (100 дней) после процедуры ТКМ и значительно ухудшают качество жизни при долгосрочной выживаемости.[204] Любой орган или ткань может оказаться мишенью.

Поражение глаз.

Наиболее часто поражение глаз после трансплантации проявляется в виде кератоконъюнктивитов. Возникновение катаракты диагностируется у 20% больных, имевших в режиме кондиционирования ТВИ.

Поражение глаз тесно связано с ТВИ и в меньшей степени с использованием стероидов. От одной дозы облучения ≥ 10 Гр вероятность катаракты возрастает до 80% и более. Фракционирование и снижение скорости дозы значительно снижается риск катаракты на 30% в течение

3 лет. Риск при использование облучения только с циклофосфамидом или в комбинации бусульфан+ циклофосфамид составляет около 20% в течение 5 лет.

Клиническая картина и диагностика. Катаракта обычно развивается постепенно, и безболезненно. Симптомы включают в себя снижение остроты зрения, особенно при ярком или слабом освещении, а также снижается способность распознавания цвета. Диагноз выставляется офтальмологом, при помощи щелевой лампы. Глазные проявления кератокононьюктивального синдрома – это сухость и раздражение глаз, снижение слезотечения, конъюнктивит, эпителиальные дефекты и изъязвления роговицы. Диагноз может быть подтвержден офтальмологом с помощью теста Ширмера. **Профилактика.** Риск развития катаракты может быть значительно снижен при использовании режима кондиционирования без облучения, или путем фракционирования TBI, а также снижением использование стероидов. Общие меры гигиены помогут предотвратить развитие инфекций при кератокононьюктивальном синдроме. **Лечение.** Лечение катаракты только хирургическое, на сегодня, это процедура с низким риском, которая улучшает остроту зрения на 95%. Лечение изолированного кератокононьюктивального синдрома основано на принципах лечения хронической РТПХ с регулярным использованием местных препаратов. Если поражение глаз является проявлением обширной хронической РТПХ, необходимо начать системное лечение.

Поражение кожи и придатков.

Поражение кожи, в том числе слизистой оболочки и придатков (ногтей и волос) - является характерным осложнением после аллогенной ТГСК и наиболее часто это продолжение острой РТПХ. Постоянные нарушения целостности кожных покровов оказывают значительное влияние на качество жизни и долгосрочную выживаемость. Кожная РТПХ может развиваться спонтанно, или может быть вызвана воздействиями УФ-облучения, физической травмой или инфекцией.

Клиническая картина и диагностика. Ранние проявления: выраженная сухость и шелушение. Хроническое кожное поражение можно представить как лихеноидный и склеродermический варианты хРТПХ. При лихеноидной форме, кожа, как правило, без изменений и представлена симптомами: сухость, зуд, сыпь, депигментацией, или изменениями по типу красного плоского лишая. Склеродermический вариант может привести к более инвалидизирующем осложнениям: изъязвление кожи в областях, которые подвержены суперинфекции и склеротическим изменениям в подкожных тканях. В отдельных случаях

склероз провоцирует функциональные нарушения с тяжелыми контрактурами суставов. Дистрофия ногтей, продольная бугристость, расщепление или выпадение ногтевых пластин - отличительные признаки хронической РТПХ. Облысение, потеря волос на теле, и преждевременное поседение все характеристики также являются проявлениями хронической РТПХ, но эти данные не являются диагностическими. Диагностика хронической РТПХ кожи обычно основывается на клиническом обследовании. Гистологическое исследование также может подтвердить диагноз.

Профилактика. Пациентам следует избегать прямое воздействие УФ на кожу. Фотозащита включает в себя защитную одежду и использовании солнцезащитных кремов.

Лечение. Ограниченные лихеноидные поражения хорошо поддаются лечению местными кортикостероидами и топическими ингибиторами кальциневрина (такролимус), а также фототерапией. Системная иммуносупрессивная терапия необходима в более поздних стадиях заболевания. При функциональных поражениях суставов, в дополнение к ИСТ, проводится физиолечение.

Поражение полости рта и зубов.

Характерно: атрофия слизистой оболочки, эритема, поражение слюнной железы, нарушение вкусового восприятия и развитие стоматологических осложнений. Поздние склеротические изменения могут привести к уменьшению размера ротовой щели. Следствием облучения и / или хронической РТПХ может быть аномальный состав слюны и снижение слюноотделения, при этом высок риск развития кариеса. **Клиническая картина и диагностика.** Характерна болезненность, повышенная чувствительность и сухость во рту. Нередко, вторичные инфекции полости рта, такие как кандидоз, простой герпес и т.д.

Профилактика. Гигиена полости рта. Основные принципы включают в себя чистку зубов с мягкой зубной щеткой дважды в день, использование фторсодержащего зубной пасты, чистка зубной нитью ежедневно между зубами и избегать регулярного употребления сахаросодержащих напитков.

Лечение. Применение топических кортикостероидов, такие как будесонид могут быть использованы в качестве дополнительной терапии. Обычно требуется системное лечение хронической РТПХ. Регулярный стоматологический контроль в более поздних стадиях заболевания.

Дисфункция щитовидной железы

Дисфункция щитовидной железы чаще развивается в течение первых 2-3-х лет после ТГСК. ТВИ 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.

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 . [205, 206]

Неинфекционные нарушения респираторного тракта

К поздним поражениям легких относятся обструктивные и рестриктивные нарушения, которые развиваются, как правило, от 3 месяцев до 2 лет после трансплантации. Однако, функциональные осложнения могут сохраняться в течение многих лет. Наиболее распространеными легочные осложнения: облитерирующий бронхиолит (ВО), криптогенная организующаяся пневмония (СОР - идиопатический бронхиолит с организующейся пневмонией) и синдром идиопатической пневмонии (IPS).

Клиническая картина и диагностика. Клиника облитерирующего бронхиолита, как правило, надсадный сухой кашель, прогрессирующая

одышка и хрипы. В функциональных тестах: снижение > 20% ОФВ1 от уровня перед ТКМ. На КТ грудной клетки характерный «мозаичный» рисунок. Клиническая картина криптогенной организующейся пневмонии: начало, как правило, острое, характерен сухой кашель, одышка и лихорадка. На рентгенографии грудной клетки – очаговые уплотнения по периферии, затемнение по типу «матового стекла» и узловые затемнения. Функциональные легочные тесты выявляют рестриктивные нарушения. Бронхоальвеолярный лаваж рекомендуется для исключения инфекции. Функциональную диагностику легких следует проводить регулярно после аллогенной ТГСК.

Синдром идиопатической пневмонии представлен рестриктивными нарушениями при функциональных исследованиях. На КТ - диффузное поражение паренхимы легких.

Лечение и профилактика. Для лечения облитерирующего бронхиолита и криптогенной пневмонии рекомендовано незамедлительное назначение кортикоステроидов. В качестве профилактики рекомендуется избегать употребления табачных изделий.

Кардиальные нарушения [207, 208]

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: антрациклический 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.

Болезни сосудистой системы

Частота развития сосудистых нарушений (к примеру, цереброваскулярных или коронарных и т.д.) составляет 22% в течение 25 лет после аллогенной ТГСК, что подтверждает гипотезу о том, что аллореактивный трансплант участвует в развитии атеросклеротического процесса. Такие факторы риска, как гипертония, дислипидемия, сахарный диабет, курение, отсутствие физической активности - являются основополагающими факторами развития сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации.

Клиническая картина и диагностика. Цереброваскулярная болезнь может проявляться как транзиторная ишемическая атака, инсультом или симптомами лакунарного инсульта головного мозга. Клиническими проявлениями ишемической болезни сердца являются стенокардия, инфаркт миокарда, и симптомы, связанные с хронической ишемической болезнью сердца. У пациентов с заболеванием периферических артерий, симптомы могут проявляться хромотой, болями в покое, острой ишемией или гангреной. Не редкость «тихий инфаркт» миокарда, из-за возможного повреждения вегетативной нервной системы.

Лечение и профилактика. При развитии соответствующих симптомов, лечение продолжается под контролем кардиолога. Основной профилактической мерой является контроль и выявление факторов риска, ведение здорового образа жизни: регулярные физические упражнения, прогулки на свежем воздухе, отказ от курения, стараться избегать пассивного курения и контроль массы тела. Профилактику сердечно-сосудистых осложнений следует начинать в раннем посттранспланционном периоде, а не откладывать до окончания иммуносупрессивной терапии.

Метаболический синдром

В данную группу включены гипертензия, дислипидемия и сахарный диабет [209]. Как говорилось ранее, это факторы риска развития сосудистых осложнений.

Не соблюдение принципов ведения здорового образа жизни, вредные привычки ведут к проявлениям метаболического синдрома, что повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний в 5 раз. По данным ретроспективных исследований, распространенность сахарного диабета составляет от 7 до 13% после аллогенной ТГСК. Распространенность дислипидемии выше, в диапазоне от 9 до 39%. Причины такой высокой распространенности после аллогенной ТГСК пока не совсем ясны. Это может быть следствием длительной и интенсивной иммуносупрессивной терапии после ТКМ, эндокринной дисфункции или лептиновой резистентности. Тем не менее, применение иммуносупрессивной терапии не может объяснить появление этих осложнений после

аллогенной ТГСК, поскольку оно наблюдается даже у больных не получавших иммуносупрессивной терапии.

Клиническая картина и диагностика. Течение как правило, бессимптомное, пока не возникают поздние сердечно-сосудистые осложнения. Таким образом, необходимо регулярное обследование сердечно-сосудистой системы для всех пациентов. Измерение АД при каждом посещении поликлиники, измерении уровня глюкозы крови натощак и ежегодная оценка липидного профиля.

Профилактика. Рекомендуется соблюдать принципы здорового образа жизни (отказ от курения; регулярные физические упражнения, контроль веса; сбалансированное питание).

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, воздействие ингибиторов кальциневрина для профилактики или лечения РТПХ, 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.

Печеночная дисфункция и синдром перегрузки железом [210, 211]

Наиболее распространенными причинами поздней печеночной дисфункции после ТГСК являются хрРТПХ, синдром перегрузки железом и вирусные инфекции. Долгосрочная выживаемость ВГС-инфицированных пациентов после ТГСК хуже, пациенты прожившие

более 10 лет после ТГСК, имеют более высокий риск развития хронического гепатита и раннее развитие цирроза, по сравнению с HCV-инфицированных пациентов без ГСК. Заболевания печени наблюдается в 90% больных с хронической РТПХ.

Избыток железа чаще связан с многочисленными гемотрансфузиями. Среди пациентов с высоким уровнем ферритина перед трансплантацией, высока вероятность летального исхода. Синдром перегрузки железом также увеличивает риск развития инфекционных осложнений, окклюзионных заболеваний и печеночной дисфункции.

Клиническая картина и диагностика.

Хронический ВГС часто протекает бессимптомно в течение первого десятилетия после ТГСК, с колебанием уровня трансаминаз. Тем не менее, у пациентов, проживших более чем 10 лет после ТГСК могут проявляться клинические проявления цирроза печени, и они находятся в группе риска по развитию гепатоцеллюлярной карциномы. Печеночная симптоматика РТПХ, как правило представлена симптомами холестаза, с повышением уровня билирубина или щелочной фосфатазы, однако могут присутствовать симптомы острого гепатита, и редко в виде билиарного цирроза печени. Для всех пациентов после ТГСК в долгосрочной перспективе, должны выполняться по крайней мере, один раз в год печеночные пробы (билирубин общий, щелочная фосфатаза, трансаминазы). Для пациентов с положительным гепатитом В или С-статусом рекомендован мониторинга HBsAg и оценки вирусной нагрузки методом ПЦР. Избыток железа может быть оценен посредством измерения ферритина в сыворотке.

Профилактика и лечение.

Использование гепатотоксических препаратов должно быть ограничено у пациентов с риском развития хронической болезни печени. Следует избегать злоупотребление алкогольных напитков. Пациентам с хронической инфекцией ВГС необходим тщательный контроль из-за риска развития цирроза печени. Хелаторная терапия проводится с использованием десфероксамина и десферазирокса.

Костная патология.

В данную группу поздних осложнений включены асептический некроз (АНК) кости и остеопороз. [212, 213].

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 ТБИ, 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. Случаи 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.

Поздние онкогематологические осложнения [214]

В позднем посттранспланционном периоде можно наблюдать три типа онкогематологических нарушений: поздний рецидив основного заболевания, с терапией ассоциированные МДС / ОМЛ (вторичный МДС / ОМЛ) после аутологичной ТГСК или лейкоз из клеток донора после аллогенной ТГСК. Рецидив онкогематологического заболевания,

как правило, происходит в течение первых двух лет после трансплантации. После аутоТКМ риск рецидива выше, чем при аллогенной, а также зависит многих других факторов (типа лейкемии, группы риска и соматического статуса перед ТГСК). Тем не менее, поздний рецидив можно наблюдать в любое время после ТКМ, но со временем вероятность его развития уменьшается. По данным ЕВМТ, в когорте из 1475 пациентов после ТКМ, 241 летальный случай был зафиксирован через 2 года, в 29% причиной являлся рецидив основного заболевания. Из 70 смертей в результате рецидива, 67% зафиксированы между вторым и пятым годами наблюдения, 27% после 5 лет, и только 6% спустя 10 лет после ТГСК.

Риску развития вторичного МДС / ОМЛ особенно подвержены, пациенты с лимфомами, после аутоТКМ. По разным источникам, частота возникновения вторичного МДС / ОМЛ в течение 10 лет после ТКМ составляет от 6,8 до 36%. Применение алкилирующих агентов и большее число курсов химиотерапии перед ТГСК, а также применение радиотерапии играют важную роль в развитии вторичного МДС / ОМЛ у реципиентов.

Большинство первых сообщений о лейкозе из клеток донора были сделаны более чем 2 десятилетия назад и основывались лишь на стандартном цитогенетическом исследовании при несовпадении донор\реципиент по полу, поэтому вероятно, это были описания рецидивов основного заболевания. Однако теперь мы знаем, что потеря Y-хромосомы и дублирования в X-хромосоме может наблюдаться и в лейкозных клетках. Таким образом, в настоящее время доказательством в пользу лейкоза из клеток донора может являться только молекулярное исследование, чаще с помощью ПЦР. Используя эти строгие критерии, лейкоз из клеток донора, редко, но все же подтверждается. Неутешительные результаты были получены исследовательской группой Seattle, которая доказала, возможность передачи лейкозных клеток через трансплантата либо на стадии предраковых или в качестве минимального клона, неопределяемого перед ТКМ.

Клиническая картина и диагностика. Рецидив или вторичный лейкоз может проявляться как без выраженных изменений периферической крови, так и полной клинической манифестацией острого лейкоза. Наличие макроцитоза, патологических нейтрофилов, незрелых кроветворных клеток, цитопении или бластов в периферической крови должно вызвать подозрение. Необходим мониторинг молекулярных маркеров, выявленных в первичной диагностике.

Профилактика. При аллогенной ТГСК иммуносупрессивная терапия должна быть рациональной и приостановлена как можно быстрее. В настоящее время проводятся исследования преимущества

DLI – инфузий в посттрансплантационном периоде в качестве поддерживающей терапии у пациентов из группы высокого риска.

Лечение. Тактика лечения вторичных гематологических осложнений зависит от времени возникновения, типа лейкемии, степени заболевания и сопутствующей патологии пациента. Возможные варианты: отмена иммуносупрессии для пациентов все еще получающих ИСТ, адоптивной (пассивной) иммунотерапии, повторной ТГСК от другого донора или экспериментальное лечение.

Развитие вторичных злокачественных новообразований. [215, 216]

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 маммография 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.

15.11 Тактика при рецидивах/неполном химеризме после гаплотКМ

При рецидивах острого лейкоза после ТКМ, констатированного после достижения нейтрофильного приживления проводят:

- отмену иммunoсупрессивной терапии (при бластозе менее 20% без последующей химиотерапии);
- химиотерапию – высокие дозы цитозара при острых миелоидных лейкозах и высокие дозы метотрексата ($1 \text{ г}/\text{м}^2$) при острых лимфобластных лейкозах. При нейрорецидиве после не менее 2x курсов системной химиотерапии проводится облучение ЦНС.
- инфузию лимфоцитов доноров (показания см. протокол Инфузии (трансфузии) лимфоцитов доноров).

16. Индикаторы эффективности процедуры/вмешательства:

Основные индикаторы эффективности:

- Нейтрофильное приживление – повышение уровня лейкоцитов более 1,0 тыс/мкл в течение трех последовательных дней после трансплантации;
- Тромбоцитарное приживление – повышение уровня тромбоцитов более 25 тыс/мкл при отсутствии трансфузий;
- Достижение (сохранение) ответа (ремиссии) на терапию в зависимости от нозологической формы. Критерии описаны в соответствующих нозологических протоколах.
- Достижение полного донорского химеризма (более 95% клеток реципиента имеет донорское происхождение) или неполного донорского химеризма (5-95% клеток имеют донорское происхождение), определенное молекулярно-генетическим методом.

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 Саule Телембаевна – РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» заведующая отделением гемобластозов.

- 5) Каракулов Роман Каракулович – 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.

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. 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> Apperley J., Carreras E., Gluckman E., Masszi T. The 2012 revised edition of the EBMT-ESH Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation.

4. 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
5. B 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
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Clare A. Dykewicz. Hospital Infection Control in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Emerging Infectious Diseases*; 263-267. Vol. 7, No. 2, March–April 2001.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Carr SE, Halliday V. Investigating the use of the neutropenic diet: a survey of UK dietitians. *J Hum Nutr Diet*. 2014 Aug 28.
14. Boeckh M. Neutropenic diet--good practice or myth? *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Sep;18(9):1318-9.
15. Trifilio, 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.
16. DeMille, 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.
17. Thomas ED. A history of allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4th Edition (Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG Eds.), Wiley-Blackwell Publishing Chichester, West Sussex, UK, 2009, pp 3–7.

18. 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.
19. Peter J. Tutschka, Edward A. Copelan, John P. Klein Bone Marrow Transplantation for Leukemia Following a New Busulfan and Cyclophosphamide Regimen Blood, Vol 70. No 5 (November). 1987: pp 1382-1388.
20. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, Varadi G, Kirschbaum M, Ackerstein A, Samuel S, Amar A, Brautbar C, Ben-Tal O, Eldor A, Or R. Non-myeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. Blood. 1998 Feb 1;91(3):756–763.
21. Giralt 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.
22. Dinur-Schejter Y, Krauss AC, Erlich O, Gorelik N, Yahel A, Porat I, Weintraub M, Stein J, Zaidman I, Stepensky P. Bone marrow transplantation for non-malignant diseases using treosulfan-based conditioning Pediatr Blood Cancer. 2014 Oct 4.doi: 10.1002/pbc.25267.
23. Burroughs LM, Nemecek ER, Torgerson TR, Storer BE, Talano JA, Domm J, Giller RH, Shimamura A, Delaney C, Skoda-Smith S, Thakar MS, Baker KS, Rawlings DJ, Englund JA, Flowers ME, Deeg HJ, Storb R, Woolfrey AE. Treosulfan-based conditioning and hematopoietic cell transplantation for nonmalignant diseases: a prospective multicenter trial Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Dec;20(12):1996-2003.
24. Cladiani S, Marktel S, Piemontese S, Assanelli A, Lupo-Stanghellini MT, Carrabba M, Guggiari E, Giglio F, De Freitas T, Marcatti M, Bernardi M, Corti C, Peccatori J, Lunghi F, Ciceri F. Treosulfan based reduced toxicity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis Hematol Oncol. 2014 Dec 3.doi: 10.1002/hon.2183.
25. Schmitt M, Trenschel R, Sayer HG, Schneider C, Glass A, Hilgendorf I, Treschl A, Junghanss C, Borchert K, Koenigsmann M, Casper J, Beelen DW, Freund M, Kahl C. Conditioning with treosulfan and fludarabine for patients with refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma Mol Clin Oncol. 2014 Sep;2(5):773-782.

26. Danylesko I, Shimoni A, Nagler A. Treosulfan-based conditioning before hematopoietic SCT: more than a BU look-alike Bone Marrow Transplant. 2012 Jan;47(1):5-14.
27. Kröger N, Shimoni A, Zabelina T, Schieder H, Panse J, Ayuk F, Wolschke C, Renges H, Dahlke J, Atanackovic D, Nagler A, Zander A. Reduced-toxicity conditioning with treosulfan, fludarabine and ATG as preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) in elderly patients with secondary acute myeloid leukemia (sAML) or myelodysplastic syndrome (MDS) Bone Marrow Transplant. 2006 Feb;37(4):339-44.
28. Shimoni A, Shem-Tov N, Volchek Y, Danylesko I, Yerushalmi R, Nagler A. Allo-SCT for AML and MDS with treosulfan compared with BU-based regimens: reduced toxicity vs reduced intensity Bone Marrow Transplant. 2012 Oct;47(10):1274-82.
29. Visani G, Malerba L, Stefani PM, Capria S, Galieni P, Gaudio F, Specchia G, Meloni G, Gherlinzoni F, Giardini C, Falcioni S, Cuberli F, Gobbi M, Sarina B, Santoro A, Ferrara F, Rocchi M, Ocio EM, Caballero MD, Isidori A. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients Blood. 2011 Sep 22;118(12):3419-25. doi: 10.1182/blood-2011-04-351924.
30. Mark TM, Reid W, Niesvizky R, Gergis U, Pearse R, Mayer S, Greenberg J, Coleman M, Van Besien K, Shore T. 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):831-7.
31. Khouri IF, Wei W, Korbling M, Turturro F, Ahmed S, Alousi A, Anderlini P, Ciurea S, Jabbour E, Oran B, Popat UR, Rondon G, Bassett RL Jr, Gulbis A. BFR (bendamustine, fludarabine, and rituximab) allogeneic conditioning for chronic lymphocytic leukemia/lymphoma: reduced myelosuppression and GVHD Blood. 2014 Oct 2;124(14):2306-12.
32. Tang W, Wang L, Zhao WL, Chen YB, Shen ZX, Hu J. Intravenous busulfan-cyclophosphamide as a preparative regimen before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia Biol Blood Marrow Transplant. 2011 Oct;17(10):1555-61.
33. Rambaldi A., Grassi A., Micò M-C, Busca A. et al. Randomized Trial of Busulfan with Cyclophosphamide Versus Busulfan with Fludarabine As Preparative Regimen to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Study from the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) 56th ASH Annual Meeting Abstract book, 2014.
34. Ringdén O, Erkers T, Aschan J, Garming-Legert K, Le Blanc K, Hägglund H, Omazic B, Svenberg P, Dahllöf G, Mattsson J, Ljungman P,

- Remberger M. A prospective randomized toxicity study to compare reduced-intensity and myeloablative conditioning in patients with myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation.J Intern Med. 2013 Aug;274(2):153-62.
35. Rubio M. T., Savani B. N., Labopin M., Polge E. et al. Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation after reduced intensity or ablative conditioning regimen for the treatment of acute leukemia- a report from the acute leukemia working party of the EBMT. EBMT abstract book, 2015.
36. Liu H, Zhai X, Song Z, Sun J, Xiao Y, Nie D, Zhang Y, Huang F, Zhou H, Fan Z, Tu S, Li Y, Guo X, Yu G, Liu Q. Busulfan plus fludarabine as a myeloablative conditioning regimen compared with busulfan plus cyclophosphamide for acute myeloid leukemia in first complete remission undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective and multicenter study J Hematol Oncol. 2013 Feb 8;6:15.
37. Christoph Schmid, Michael Schleuning, Georg Ledderose, Johanna Tischerand, Hans-Jochem Kolb.Sequential Regimen of Chemotherapy, Reduced-Intensity Conditioning for Allogeneic Stem-Cell Transplantation, and Prophylactic Donor Lymphocyte Transfusion in High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome.Journal of clinical oncology.N 24, August 20, 2005; 5675-5687.
38. Issa 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)
39. Tomer 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.
40. Josting 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.
41. Lauri M. Burroughs, Paul V. O'Donnell, Brenda M. Sandmaier, Barry E. Storer, Leo Luznik, Heather J. Symons, Richard J. Jones, Richard F. Ambinder, Michael B. Maris, Karl G. Blume, Dietger W. Niederwieser, Benedetto Bruno, Richard T. Maziarz, Michael A.

- Pulsipher, Finn B. Petersen, Rainer Storb, Ephraim J. Fuchs, and David G. Maloney. Comparison of Outcomes of HLA-Matched Related, Unrelated, or HLA-Haploidential Related Hematopoietic Cell Transplantation following Nonmyeloablative Conditioning for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma.*Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Nov; 14(11): 1279–1287.
42. Raiola AM, Van Lint MT, Lamparelli T, Gualandi F, Mordini N, Berisso G et al. Reduced intensity thioguanine-cyclophosphamide conditioning for allogeneic haemopoietic stem cell transplants (HSCT) in patients up to 60 years of age. *Br J Haematol* 2000; 109: 716–721.
43. Holtick U, Albrecht M, Chemnitz JM, Theurich S, Skoetz N, Scheid C, von Bergwelt-Baildon M. Bone marrow versus peripheral blood allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies in adults Cochrane Database Syst Rev. 2014 Apr 20;4:CD010189.
44. Wu T, Lu DP. Unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: where we are. *Hong Kong Med J.* 2009 Jun;15(3 Suppl 3):27-30.
45. KFS
46. Nash RA, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood.*2000;96:2062–8.
47. Perkins J, Field T, Kim J, Kharfan-Dabaja MA, Fernandez H, Ayala E, Perez L, Xu M, Alsina M, Ochoa L, Sullivan D, Janssen W, Anasetti C. A randomized phase II trial comparing tacrolimus and mycophenolate mofetil to tacrolimus and methotrexate for acute graft-versus-host disease prophylaxis.*Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 Jul;16(7):937-47.
48. Claudio Anasetti, M.D., Karen Ballen M.D., Juliet Barker M.D., et. al. A Multi-Center, Phase II Trial of nonmyeloablative conditioning and transplantation of Partially HLA-mismatched bone marrow transplantation for patients with hematological malignancies.BMT CTN protocol 0603, version 3.0. January 28, 2009.
49. Kanakry CG, O'Donnell PV, Furlong T, de Lima MJ, Wei W, Medeot M, Mielcarek M, Champlin RE, Jones RJ, Thall PF, Andersson BS, Luznik L. Multi-institutional study of post-transplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative busulfan and fludarabine conditioning. *J Clin Oncol.* 2014 Nov 1;32(31):3497-505.
50. Giaccone L. et al. Pharmacodynamics of mycophenolate mofetil after nonmyeloablative conditioning and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood,* 15 December 2005, 4381-4388.

51. Kharfan-Dabaja M1, Mhaskar R, Reljic T, Pidala J, Perkins JB, Djulbegovic B, Kumar A. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jul 25;7:CD010280.
52. Anti -thymocyte g disease in patients receiving allogeneic stem cell transplantation. Editorial Group: Cochrane Haematological Malignancies Group. Citation: Theurich S, Fischmann H, Shimabukuro -~~Chenhagen JM~~, Holtick U, Scheid C, Skoetz N, von Bergwelt -Bailldon M. anti -thymocyte g disease after allogeneic stem cell or bone marrow transplantation in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9.
53. A.E.C. Broers. Prevention of severe GVHD after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, applied as consolidation immunotherapy in patients with hematological malignancies. A prospective randomized phase III trial.HOVON 96 GVHD.VU University Medical Center. 24 April 2014.
54. Panayiotis D, Ziakas, Fainareti N, Zervou, Ioannis M, Zacharioudakis, and Eleftherios Mylonakis. Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis after Transplantation: A Network Meta-Analysis. PLoS One. 2014; 9(12): e114735.
55. Li 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.
56. Chang 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.
57. Rowley SD, Donato ML, Bhattacharyya P. Red blood cell-incompatible allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation.Bone Marrow Transplant 2011; 46: 116–1185.
58. Radia R, Pamphilon D. Transfusion strategies in patients undergoing stem-cell transplantation. Expert Rev Hematol 2011; 4: 213–220.
59. Stussi G, Halter J, Bucheli E et al. Prevention of pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO blood group incompatible hematopoietic stem cell transplantation by pretransplant reduction of host anti-donor isoagglutinins. Haematologica 2009; 94: 239–248.
60. Van de Watering LM, Hermans J, Houbiers JG, van den Broek PJ, Bouter H, Boer F, et al. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: A randomized clinical trial.Circulation.1998;97:562–8.

61. Yazer MH, Podlosky L, Clarke G, Nahirniak SM. The effect of prestorage WB reduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelet concentrates and RBC. *Transfusion* 2004; 44: 10–15.
62. Slichter SJ. Platelet refractoriness and alloimmunization. *Leukemia* 1998; 1 (Suppl 1): S51–53.
63. Shaz BH, Hillyer CD. Transfusion-associated graft-versus-host disease and microchimerism. In: Practical Transfusion Medicine (Third Edition). Murphy MF, Pamphilon D (Ed.), Wiley-Blackwell Publishers 2009; 107–116.
64. Standards for Blood Banks and Transfusion Services, 26th edition. American Association of Blood Banks, 2009.
65. Silva 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.
66. Carreras E. Veno-occlusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol* 2000; 64: 281–291.
67. Carreras 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.
68. Coppell 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.
69. 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.
70. Ohashi 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.
71. Corbacioglu 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.
72. Ho 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.
73. Richardson P, Soiffer R, Antin J, Jin Z, Kurtzberg J, Martin Pet 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.

74. Spitzer TR Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*.2001 May; 27(9):893-8.
75. Afessa 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.
76. Panoskaltsis-Mortari A, Gries 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.
77. Yanik 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.
78. Fukuda 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.
79. Cho 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.
80. Sonata 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.
81. M Kato, K Matsumoto, R Suzuki et al. Salvage allogeneic hematopoietic SCT for primary graft failure in children. *Bone Marrow Transplantation* (2013)48,1173–1178.
82. 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.
83. Yang Xiao,Jiayin Song, Zujun Jiang et al. Risk-Factor Analysis of Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *InternationalJournalofMedicalSciences*2014; 11(6): 652-657.
84. ALarocca,GPiaggio,MPodesta, 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 200691:935-940.
85. Klyuchnikov 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.

86. Sun Y, Xu L, Liu D, et al. [Second transplantation for 22 patients with graft failure after first allogeneic stem cell transplantation]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2014 Aug;35(8):673-7.
87. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med. 2005; 142:979–95.
88. Van 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.
89. Cruciani 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.
90. Kimura S, Akahoshi Y, Nakano H, et al. Antibiotic prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation. A meta-analysis of randomized controlled trials. J Infect. 2014 Jul;69(1):13-25.
91. Dekker 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 macrophage colony-stimulating factor after autologous and allogeneic stem cell transplantation. J Clin Oncol. 2006; 24:5207–15.
92. Sung 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.
93. Raanani 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).
94. Nichols WG, Price TH, Gooley T, Corey L, Boeckh M. Transfusion-transmitted cytomegalovirus infection after receipt of leukoreduced blood products. Blood. 2003; 101:4195–200.
95. Goodrich JM, Bowden RA, Fisher L, Keller C, Schoch G, Meyers JD. Ganciclovir prophylaxis to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic marrow transplant. Ann Intern Med. 1993; 118:173–8
96. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. Lancet. 1994; 343:749–53.
97. Ljungman P, de La Camara R, Milpied N, et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. Blood. 2002; 99:3050–6.
98. Erard 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.
99. Eisen 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.
 100. Hayden FG. Prevention and treatment of influenza in immunocompromised patients. *Am J Med.* 1997; 102:55–60. discussion 75–6.
 101. Lau GK, Leung YH, Fong DY, et al. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2002; 99:2324–2330.
 102. Hsiao LT, Chiou TJ, Liu JH, et al. Extended lamivudine therapy against hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006; 12:84–94.
 103. Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL, et al. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up. *Hepatology.* 1999; 29:1893–1899.
 104. Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL, et al. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up. *Hepatology.* 1999; 29:1893–1899.
 105. Peffault, dL; Asselah, T.; Levy, V., et al. Treatment of chronic hepatitis C virus in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36:709–713.
 106. Goodman 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.
 107. Slavin 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.
 108. Marr 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.
 109. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol.* 2007; 45:1735–45.

110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. Madureira A, Bergeron A, Lacroix C, et al. Breakthrough invasive aspergillosis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients treated with caspofungin. *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30:551–4. [
120. Kanafani ZA, Perfect JR. Antimicrobial resistance: resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:120–8.
121. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis

- during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:1401–8.
122. De Castro N, Neuville S, Sarfati C, et al. Occurrence of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia after allogeneic stem cell transplantation: a 6-year retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36:879–83.
123. Chen CS, Boeckh M, Seidel K, et al. Incidence, risk factors, and mortality from pneumonia developing late after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32:515–22.
124. Программное лечение заболеваний системы крови: Сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови / Под ред. В. Г. Савченко. — М.: Практика, 2012. — 1056 с.
125. 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.
126. Bell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Northern Ireland Cancer Network, Belfast 2010. p. 1-11.
127. Schmidt 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 recipients *Rev Med Chil.* 2007 Aug;135(8):982-9.
128. Manian FA A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia *Clin Infect Dis.* 1995 Jul;21(1):114-21.
129. Lyu 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.
130. Brodksa 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.
131. Ortega 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.
132. Massaro 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.
133. Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, Berger P, Duran S, Faucher M, Blache JL, Saillard C, Vey N, Leone M.

- De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Med.* 2014 Jan;40(1):41-9.
134. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, Ortiz-Leyba C, Márquez-Vácaro JA. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014 Jan;40(1):32-40.
 135. Céline Slekovec, Xavier Bertrand, Joël Leroy, Jean-Pierre Faller, Daniel Talon, Didier Hocque Identifying Patients Harboring Extended-Spectrum- β -Lactamase-ProducingEnterobacteriaceae on Hospital Admission Is Not That Simple *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Apr; 56(4): 2218–2219.
 136. Tumbarello M, et al. 2011. Identifying patients harboring extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55:3485–3490.
 137. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD005197.
 138. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Feb;57(2):176-89.
- 1Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia.*Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 29;6:CD003038.
139. Roy F. Chemaly, Tami N. Johnson, Joseph L. Nates, Terry W. Riceet al. Neutropenic Fever Inpatient Adult Treatment, Neutropenic Fever Work Group at the University of Texas MD Anderson Cancer Center, 2014.
 140. Legrand M, Max A, Schlemmer B, Azoulay E, Gachot B. The strategy of antibiotic use in critically ill neutropenic patients.*Ann Intensive Care.* 2011 Jun 15;1(1):22.
 141. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia.*Haematologica.* 2013 Dec;98(12):1826-35.
 142. Haji-Michael P.Guidelines for the management of sepsis (including neutropenic sepsis), 2015. 26p.
 143. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally

- ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013 Feb;39(2):165-228.
144. Wang C, Sun J, Zheng J, Guo L, Ma H, Zhang Y, Zhang F, Li E. Low-dose hydrocortisone therapy attenuates septic shock in adult patients but does not reduce 28-day mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg.* 2014 Feb;118(2):346-57.
145. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* Sept. 2004;32(9):1817-24.
146. Nemerovchenko A., Klodzinskiy A. Percutaneous Tracheostomy is a safe Method in Patients with Leukemias. XXXV Congress Society of Hematology, sept.4th 2014. Beijing, China.
147. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S. Effects of systematic prone positioning in hypoxicemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* Nov 17 2004; 292(19):2379-87.
148. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* Aug 23 2001;345(8):568-73.
149. Ljungman P., Hakki M. & Boeckh M. (2011) Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematology/oncology Clinics of North America*, 25, 151–169.
150. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, Martin P, Chien J, Przepiorka D, Couriel D, Cowen EW, Dinndorf P, Farrell A, Hartzman R, Henslee-Downey J, Jacobsohn D, McDonald G, Mittleman B, Rizzo JD, Robinson M, Schubert M, Schultz K, Shulman H, Turner M, Vogelsang G, Flowers ME National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):945.
151. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, Palmer J, Weisdorf D, Treister NS, Cheng GS, Kerr H, Stratton P, Duarte RF, McDonald GB, Inamoto Y, Vigorito A, Arai S, Datiles MB, Jacobsohn D, Heller T, Kitko CL, Mitchell SA, Martin PJ, Shulman H, Wu RS, Cutler CS, Vogelsang GB, Lee SJ, Pavletic SZ, Flowers ME. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Mar;21(3):389-401.
152. Pidala J, Vogelsang G, Martin P, Chai X, Storer B, Pavletic S, Weisdorf DJ, Jagasia M, Cutler C, Palmer J, Jacobsohn D, Arai S, Lee SJ. Overlap subtype of chronic graft-versus-host disease is associated with an adverse

- prognosis, functional impairment, and inferior patient-reported outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study *Haematologica*. 2012 Mar;97(3):451-8.
153. Socié G. The NIH consensus criteria for chronic graft-versus-host disease: far more than just another classification *Leukemia* (2009) 23, 1–2; doi:10.1038/leu.2008.277
154. Fiona L.Dignan, Andrew Clark, Persis Amrolia, Jacqueline Cornish OBE, Graham Jackson, Prem Mahendra, Julia J.Scarisbrick, Peter C. Taylor, Nedim Hadzic Bronwen E.Shaw, Michael N. Potter BCSH/BSBMT Guideline: Diagnosis and Management of Acute Graft-versus-Host Disease, 2012.
155. Malard F, Mohty M. New Insight for the Diagnosis of Gastrointestinal Acute Graft-versus-Host Disease Mediators of Inflammation Volume 2014, Article ID 701013, 9 pages.
156. Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* 1974; 18: 295–304.
157. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P et al. Consensus Conference on Acute GvHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 825–828.
158. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL et al. Chronic graft versus host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69: 204–217.
159. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, Palmer J, Weisdorf D, Treister NS, Cheng GS, Kerr H, Stratton P, Duarte RF, McDonald GB, Inamoto Y, Vigorito A, Arai S, Datiles MB, Jacobsohn D, Heller T, Kitko CL, Mitchell SA, Martin PJ, Shulman H, Wu RS, Cutler CS, Vogelsang GB, Lee SJ, Pavletic SZ, Flowers ME. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Mar;21(3):389-401.
160. Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, Carpenter PA, McDonald GB, Deeg HJ, Nash RA, Flowers ME, Doney K, Lee S, Marr KA, Furlong T, Storb R, Appelbaum FR, Martin PJ. Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):2888-94.
161. Hings IM, Filipovich AH, Miller WJ, et al. Prednisone therapy for acute graft-versus-host disease: short- versus long-term treatment. A prospective randomized trial. *Transplantation*. 1993; 56:577–580. [PubMed: 8212152]
162. MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. The best endpoint for acute GVHD treatment trials *Blood*. 2010 Jul 1;115(26):5412-7.

163. Perfetti P, Carlier P, Strada P, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of steroid refractory acute GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 42:609–617.
163. Berger M, Albiani R, Sini B, Fagioli F. Extracorporeal photopheresis for graft-versus-host disease: the role of patient, transplant, and classification criteria and hematologic values on outcome-results from a large single-center study. *Transfusion*. 2014 Oct 29. doi: 10.1111/trf.12900.
164. Couriel D, Saliba R, Hicks K, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood*. 2004; 104:649–654.
165. Busca A, Locatelli F, Marmont F, Ceretto C, Falda M. Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2007; 82:45–52.
166. Pidala J, Kim J, Anasetti C. Sirolimus as primary treatment of acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15:881–885.
167. Pidala J, Kim J, Perkins J, et al. Mycophenolate mofetil for the management of steroid-refractory acute graft vs host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45:919–924.
168. Iida M, Fukuda T, Uchida N, Murata M, Aotsuka N, Minagawa K, Oohashi K, Fukushima K, Kondo T, Eto T, Miyamoto T, Morishima Y, Nagamura T, Atsuta Y, Suzuki R. Mycophenolate mofetil use after unrelated hematopoietic stem cell transplantation for prophylaxis and treatment of graft-vs.-host disease in adult patients in Japan. *Clin Transplant*. 2014 Sep;28(9):980-9.
169. Przepiorka D, Kernan NA, Ippoliti C, et al. Daclizumab, a humanized anti-interleukin-2 receptor alpha chain antibody, for treatment of acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2000; 95:83–89.
170. Shaughnessy PJ, Bachier C, Grimley M, et al. Denileukin diftitox for the treatment of steroidresistant acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; 11:188–193.
171. Zhao K, Huang F, Peng YW, Zhou HS, Fan ZP, Zhang X, Guo XT, Xu N, Sun J, Xiang P, Liu QF. Clinical observation of mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory acute graft-versus-host disease *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013 Feb;34(2):122-6.
172. Gonzalo-Daganzo R, Regidor C, Martin-Donaire T, Rico MA, Bautista G, Krsnik I, et al. Results of a pilot study on the use of third-party donor mesenchymal stromal cells in cord blood transplantation in adults. *Cytotherapy*. 2009;11:278–288.
173. Martin PJ, Uberti JP, Soiffer RJ, Klingemann H, Waller EK, Daly AS et al. Improves response rates in patients with steroid-refractory acute graft versus host disease (SR-GVHD) involving the liver and gut: results of a randomized, placebo-controlled, multicenter phase III trial in GVHD. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: S169–S170.

174. Baron F, Storb R. Mesenchymal stromal cells: a new tool against graft-versus-host disease? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Jun;18(6):822-40.
175. Schub N, Gunther A, Schrauder A, et al. Therapy of steroid-refractory acute GVHD with CD52 antibody alemtuzumab is effective. *Bone Marrow Transplant.* 2011; 46:143–147.
176. Alousi AM, Weisdorf DJ, Logan BR, et al. Etanercept, mycophenolate, denileukin, or pentostatin plus corticosteroids for acute graft-versus-host disease: a randomized phase 2 trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Blood.* 2009; 114:511–517.
177. Huang XJ, Jiang Q, Chen H, Xu L, Liu D, Chen Y, Han W, Zhang Y, Liu K, Lu D. Low-dose methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Aug;36(4):343-8.
178. Wang Y, Xu LP, Liu KY, Liu DH, Wang J, Chen H, Chen YH, Han W, Huang XJ. Low-dose MTX combined with low-dose methylprednisolone as a first-line therapy for the treatment of acute GVHD: safety and feasibility *Bone Marrow Transplant.* 2011 Jun;46(6):892-8.
179. Nassar A, Elgohary G, Elhassan T, Nurgat Z, Mohamed SY, Aljurf M. Methotrexate for the Treatment of Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Transplant.* 2014;2014:980301.
180. Mayer J, Krejcí M, Doubek M, Pospíšil Z, Brychtová Y, Tomíška M, Rácil Z. Pulse cyclophosphamide for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2005 Apr;35(7):699-705.
181. Van Lint MT, Milone G, Leotta S, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globulin. *Blood.* 2006; 107:4177–4181.
182. Storek J, Mohty M, Boelens JJ. Rabbit Anti-T Cell Globulin in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Jun;21(6):959-970.
183. Theurich S, Fischmann H, Shimabukuro-Vornhagen A, Chemnitz JM, Holtick U, Scheid C, Skoetz N, von Bergwelt-Baillon M. Polyclonal anti-thymocyte globulins for the prophylaxis of graft-versus-host disease after allogeneic stem cell or bone marrow transplantation in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD009159.
184. Trzonkowski P, Dukat-MazurekA, BieniaszewskaM, Marek-TrzonkowskaN, DobyszukA, JuścińskaJ, DutkaM, MyśliwskaJ, HellmannA. Treatment of graft-versus-host disease with naturally occurring T regulatory cells. *BioDrugs.* 2013 Dec;27(6):605-14.
185. Margaix-MuñozM, BagánJV, JiménezY, SarriónMG, Poveda-RodaR. Graft-versus-host disease affecting oral cavity. A review. *J Clin Exp Dent.* 2015 Feb 1;7(1):e138-45.

186. Inamoto Y, Flowers ME. Treatment of chronic graft-versus-host disease in 2011. *Curr Opin Hematol.* 2011 Nov;18(6):414-20.
187. Martin PJ, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Flowers ME. Treatment of chronic graft-versus-host disease: Past, present and future. *Korean J Hematol.* 2011 Sep;46(3):153-63.
188. Steven Z. Pavletic, Daniel H. Fowler Are we making progress in GVHD prophylaxis and treatment? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:251-64.
189. Koc S, Leisenring W, Flowers ME, Anasetti C, Deeg HJ, Nash RA, Sanders JE, Witherspoon RP, Storb R, Appelbaum FR, Martin PJ. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood.* 2002 Jul 1;100(1):48-51.
190. Deeg HJ, Lin D, Leisenring W, Boeckh M, Anasetti C, Appelbaum FR, Chauncey TR, Doney K, Flowers M, Martin P, Nash R, Schoch G, Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R. Cyclosporine or cyclosporine plus methylprednisolone for prophylaxis of graft-versus-host disease: a prospective, randomized trial. *Blood.* 1997 May 15;89(10):3880-7.
191. Salmasian H, Rohanizadegan M, Banihosseini S, Rahimi Darabad R, Rabbani-Anari M, Shakiba A, Ferrara JL. Corticosteroid regimens for treatment of acute and chronic graft versus host disease (GvHD) after allogenic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD005565.
192. Flowers ME, Parker PM, Johnston LJ, Matos AV, Storer B, Bensinger WI, Storb R, Appelbaum FR, Forman SJ, Blume KG, Martin PJ. Comparison of chronic graft-versus-host disease after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow in allogeneic recipients: long-term follow-up of a randomized trial. *Blood.* 2002 Jul 15;100(2):415-9.
193. Stewart BL, Storer B, Storek J, Deeg HJ, Storb R, Hansen JA, Appelbaum FR, Carpenter PA, Sanders JE, Kiem HP, Nash RA, Petersdorf EW, Moravec C, Morton AJ, Anasetti C, Flowers ME, Martin PJ. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood.* 2004 Dec 1;104(12):3501-6. Epub 2004 Aug 3.
194. Lee SJ, Flowers ME. Recognizing and managing chronic graft-versus-host disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008:134-41.
195. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1988;72:546-554.
196. Arora M, Wagner JE, Davies SM, et al. Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and

- prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7:265–273.
197. Martin PJ, Storer BE, Rowley SD, et al. Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graftversus-host disease. *Blood*. 2009;113:5074–5082.
198. Gilman AL, Schultz KR, Goldman FD, et al. Randomized trial of hydroxychloroquine for newly diagnosed chronic graftversus-host disease in children: a children's oncology group study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011.
199. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, Koreth J, Inamoto Y, Jagasia M, Pidala J, Olivieri A, Martin PJ, Przepiorka D, Pusic I, Dignan F, Mitchell SA, Lawitschka A, Jacobsohn D, Hall AM, Flowers ME, Schultz KR, Vogelsang G, Pavletic S. Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft-versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015 Jun;21(6):984-99.
201. Garnett C, Apperley JF, Pavlù J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol*. 2013 Dec;4(6):366-78.
202. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, Ayuk F, Kiani A, Schwerdtfeger R, Vogelsang GB, Kobbe G, Gramatzki M, Lawitschka A, Mohty M, Pavletic SZ, Greinix H, Holler E. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Jan;17(1):1-17.
203. Pérez-Simon JA, López-Villar O, Andreu EJ, Rifón J, Muntion S, Diez Campelo M, Sánchez-Guijo FM, Martínez C, Valcarcel D, Cañizo CD. Mesenchymal stem cells expanded in vitro with human serum for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease: results of a phase I/II clinical trial. *Haematologica*. 2011 Jul;96(7):1072-6.
204. 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..
205. 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.

206. 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.
207. Armenian SH, Bhatia S. Cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation-lessons learned. *Haematologica* 2008; 93: 1132–1136.
208. Tichelli A, Bhatia S, Socié G. Cardiac and cardiovascular consequences after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2008; 142: 11–26.
209. Annaloro C, Usardi P, Airaghi L et al. Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41:797–804.
210. Majhail NS, Lazarus HM, Burns LJ. Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 997–1003.
211. Peffault de LR, Levy V, Asselah T et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood* 2004; 103: 1618–1624.
212. 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.
213. 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.
214. Sala-Torra O, Hanna C, Loken MR et al. Evidence of donor-derived hematologic malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 511–5.
215. Rizzo JD, Curtis RE, Socié G et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2009; 113: 1175–1183.
216. 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.