

ПОСТАНОВЛЕНИЕ МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
13 февраля 2023 г. № 31

Об утверждении клинических протоколов

На основании абзаца девятого части первой статьи 1 Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 г. № 2435-ХП «О здравоохранении», подпункта 8.3 пункта 8 и подпункта 9.1 пункта 9 Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446, Министерство здравоохранения Республики Беларусь **ПОСТАНОВЛЯЕТ:**

1. Утвердить:
 - клинический протокол «Трансплантация почки (взрослое население)» (прилагается);
 - клинический протокол «Трансплантация сердца (взрослое население)» (прилагается);
 - клинический протокол «Трансплантация печени (взрослое и детское население)» (прилагается);
 - клинический протокол «Симультанная трансплантация поджелудочной железы и почки (взрослое население)» (прилагается);
 - клинический протокол «Трансплантация легких (взрослое население)» (прилагается);
 - клинический протокол «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (взрослое население)» (прилагается);
 - клинический протокол «Трансплантация донорских тканей при заболеваниях и повреждениях органа зрения (взрослое и детское население)» (прилагается).

2. Признать утратившими силу:
 - приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 января 2010 г. № 6 «Об утверждении некоторых клинических протоколов трансплантации органов и тканей человека»;
 - приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 декабря 2012 г. № 1540 «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 января 2010 г. № 6».

3. Настоящее постановление вступает в силу после его официального опубликования.

Министр

Д.Л.Пиневиц

СОГЛАСОВАНО

Брестский областной
исполнительный комитет

Витебский областной
исполнительный комитет

Гомельский областной
исполнительный комитет

Гродненский областной
исполнительный комитет

Могилевский областной
исполнительный комитет

Минский областной
исполнительный комитет

		такролимуса в пределах 12–15 нг/мл, при этом возможны индивидуальные колебания в сторону снижения при наличии побочных эффектов на фоне терапии
7	90 и далее	эверолимус (начало терапии при необходимости)

УТВЕРЖДЕНО

Постановление
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
13.02.2023 № 31

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ

«Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (взрослое население)»

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Настоящий клинический протокол устанавливает общие требования к объему оказания медицинской помощи до, во время и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (далее – ТГСК) пациентам в возрасте старше 18 лет.

2. Требования настоящего клинического протокола являются обязательными для государственных организаций здравоохранения.

3. Для целей настоящего клинического протокола используются основные термины и их определения в значениях, установленных Законом Республики Беларусь «О здравоохранении», Законом Республики Беларусь от 4 марта 1997 г. № 28-З «О трансплантации органов и тканей человека», а также следующие термины и их определения:

режим кондиционирования – протокол высокодозной полихимиотерапии (далее – ПХТ), проводимый непосредственно накануне ТГСК и предусматривающий назначение миелоаблативных доз цитостатических лекарственных препаратов (далее – цитостатики) и (или) лучевой терапии с целью достижения высокого уровня иммуносупрессии (при аллогенной ТГСК (далее – алло-ТГСК)) и полной эрадикации кроветворения реципиента перед введением ему гемопоэтических стволовых клеток (далее – ГСК) костного мозга (далее – КМ) или периферической крови. От адекватности иммуносупрессии реципиента зависят приживление трансплантата и вероятность его отторжения после алло-ТГСК;

ТГСК – использование трансфузии взвеси ГСК с целью предотвращения фатальной депрессии кроветворения, обусловленной назначением реципиенту максимально переносимых (миелоаблативных) доз цитостатиков и (или) лучевой терапии. Технология ТГСК заключается в проведении предтрансплантационной иммуносупрессивной химиотерапии или лучевой терапии, а также комплекса сопроводительной терапии, которая сделала бы максимально безопасной течение перитрансплантационного и посттрансплантационного периода;

HLA-типирование – определение HLA-антигенов с целью выявления совместимой пары «донор-реципиент». Антигены HLA-системы I класса кодируются 17 генами, которые подразделяются на локусы A, B и C. В состав антигенов HLA-системы II класса входит D-регион, специфичность которого определяют 15 генов, в свою очередь разделенные на субрегионы DR, DQ, DP, DN и DO. Наиболее важным из них при алло-ТГСК является субрегион DR. Идентичность донора с реципиентом по HLA-системе I и II классов свидетельствует о наличии полностью совместимого донора. Несовпадение по 1, 2 и 3 антигенам HLA-системы указывает на частичную совместимость;

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген.

4. Подготовка к ТГСК осуществляется врачами-специалистами государственного учреждения «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» (далее – ГУ «МНПЦ ХТиГ»).

5. В зависимости от источника получения трансплантируемых клеток ТГСК подразделяется на следующие виды:

алло-ТГСК: трансплантация КМ (далее – ТКМ) или трансплантация стволовых клеток периферической крови (далее – ТСКПК), при которых источником ГСК является КМ или периферические стволовые клетки крови (далее – ПСКК), полученные путем машинного афереза после мобилизации рекомбинантными факторами роста здорового родственного или неродственного донора, полностью или частично совместимого с реципиентом по антигенам или генам HLA-системы;

аутологичные ТГСК: ТКМ или ТСКПК, при которых источником ГСК является КМ или ПСКК самого пациента, находящегося в состоянии полной клинико-гематологической ремиссии или не имеющего признаков поражения метастатическим процессом;

сингенные ТГСК: ТКМ или ТСКПК, при которых донором является гомозиготный близнец, генетически абсолютно идентичный с реципиентом.

6. Определение трансплантационных групп:

совместимый родственный донор: сингенные (от монозиготных сиблингов), геноидентичные (от HLA-идентичных сиблингов), HLA-генотипически идентичный донор или «10 из 10» совпадений при HLA-типировании высокой степени разрешения (4 знака на аллель), если родительские гаплотипы неизвестны;

совместимый неродственный донор: фенотипически «10 из 10» или «9 из 10» совпадений при HLA-типировании высокой степени разрешения (4 знака на аллель);

несовместимый родственный донор: неполностью (частично) совместимый родственный донор «8 из 10» совпадений при HLA-типировании высокой степени разрешения (4 знака на аллель);

несовместимый неродственный донор: неполностью (частично) совместимый неродственный донор «8 из 10» совпадений при типировании высокой степени разрешения (4 знака на аллель).

ГЛАВА 2 МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И МЕДИЦИНСКИЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ТГСК

7. ТГСК проводится пациентам со следующими заболеваниями:

лимфома Ходжкина (шифр по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (далее – МКБ-10) – С81) (далее – ЛХ);

неходжкинские лимфомы (далее – НХЛ): фолликулярная лимфома (шифр по МКБ-10 – С82); нефолликулярная лимфома (шифр по МКБ-10 – С83); зрелые Т/НК-клеточные лимфомы (шифр по МКБ-10 – С84); другие неуточненные типы неходжкинской лимфомы (шифр по МКБ-10 – С85); другие уточненные типы Т/НК-клеточной лимфомы (шифр по МКБ-10 – С86);

множественная миелома (шифр по МКБ-10 – С90.0) (далее – ММ);

острый лимфобластный лейкоз [ALL] (шифр по МКБ-10 – С91.0) (далее – ОЛЛ);

хронический лимфоцитарный В-клеточный лейкоз (шифр по МКБ-10 – С91.1) (далее – ХЛЛ);

острый миелобластный лейкоз [AML] (шифр по МКБ-10 – С92.0) (далее – ОМЛ);

хронический миелолейкоз [CML], BCR/ABL-положительный (шифр по МКБ-10 – С92.1) (далее – ХМЛ);

миелодиспластические синдромы (шифр по МКБ-10 – D46) (далее – МДС);

остеомиелофиброз (шифр по МКБ-10 – D47.4) (далее – ОМФ);

талассемия (шифр по МКБ-10 – D56);

другие апластические анемии (шифр по МКБ-10 – D61) (далее – АА);

рассеянный склероз (шифр по МКБ-10 – G35).

Абсолютными медицинскими показаниями к алло-ТГСК считаются: АА, МДС, ОМЛ и ОЛЛ (высокий риск). Целесообразность проведения ТГСК при других нозологических

формах заболеваний определяется стадией заболевания, гистологическим (морфологическим) вариантом и присутствием отрицательных прогностических факторов риска. Алло-ТГСК при острых лейкозах может быть выполнена в первой, второй и последующих полной клинико-гематологической ремиссии, а также в начинающемся рецидиве по медицинским показаниям к проведению алло-ТГСК у взрослых, установленным согласно приложению 1.

8. Медицинскими противопоказаниями к ТГСК являются:

8.1. абсолютные:

индекс Карновского менее 80;

неконтролируемые (химиорезистентные) лейкозы;

неуправляемые тяжелые инфекции (бактериальные, вирусные, грибковые) с дисфункцией органов на фоне адекватной терапии;

активный гепатит;

тяжелые хронические заболевания или их сочетание (хроническая сердечная недостаточность, тяжелые повреждения легких, цирроз печени и иные), при которых проведение ТГСК не приведет к увеличению продолжительности и качества жизни или наоборот может ускорить развитие неблагоприятного исхода;

второе злокачественное новообразование без лечения или в процессе лечения;

беременность;

тяжелые психические заболевания, глубокая задержка психического развития, необратимое повреждение головного мозга с потерей интеллекта;

отсутствие подписанного пациентом предварительного письменного информированного добровольного согласия;

отсутствие добровольного согласия живого донора на забор органов, выраженного в письменной форме, удостоверенного нотариально (за исключением случая, указанного в части второй статьи 8 Закона Республики Беларусь «О трансплантации органов и тканей человека»);

8.2. относительные:

аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка, васкулиты и иные при сохранении высокой степени их активности;

хронические неинфекционные заболевания (сердечная недостаточность, аутоиммунные гепатиты и иные) в стадии субкомпенсации;

хронические инфекционные заболевания не в стадии ремиссии: заболевание, вызванное вирусом иммунодефицита человека (далее – ВИЧ), вирусный гепатит С, туберкулез;

отсутствие у пациента мотивации к ТГСК, а также отказ от приема лекарственных препаратов и выполнения других врачебных назначений.

ГЛАВА 3 ПОДБОР ДОНОРА

9. Одним из основных факторов успешного выполнения алло-ТГСК является подбор донора, совместимого с реципиентом по антигенам HLA I класса (локусы A, B и C) и антигенам HLA II класса (DR, DQ, DP).

Типирование антигенов HLA-системы I и II классов может осуществляться при помощи специальных иммунных сывороток в лимфоцитотоксическом тесте и молекулярно-биологическими методами. Идентичность донора с реципиентом по антигенам или генам I и II классов HLA-системы свидетельствует о наличии полностью совместимого донора. Несовпадение по 1, 2 или 3 антигенам HLA-системы указывает на частичную совместимость.

Донором ГСК может быть совместимый с реципиентом по HLA-системе здоровый человек без ограничений по возрасту. Различия по эритроцитарным антигенам (группе крови) и половой хромосоме при выборе донора значения не имеют.

10. Алгоритм подбора пар «донор-реципиент»:
типирование реципиента и всех его сибсов по антигенам или генам I класса системы HLA;
выбор предполагаемых доноров, совместимых с реципиентом по антигенам локусов A и B системы HLA;
типирование реципиента и совместимых с ним сибсов по антигенам или генам гистосовместимости II класса – локусы DR, DQ и DP;
определение фенотипа эритроцитов донора и реципиента по различным антигенным системам;
для идентификации неродственного совместимого донора проводится типирование HLA I и II классов по локусам A, B, C, DRB1 и DQB1 молекулярно – генетическими методами в высоком разрешении;
для определения окончательной степени совместимости, которая требуется при осуществлении алло-ТГСК между донором и реципиентом, выполняется подтверждающее HLA-типирование. Подтверждающее HLA-типирование выполняется из нового образца крови.

11. В зависимости от результатов HLA-типирования предпочтительным является HLA-генотипически или фенотипически идентичный донор (совпадение 10 из 10 аллелей, подтвержденное методом высокого разрешения).

По результатам HLA-типирования предпочтение отдается донорам в следующем порядке:

идентичные сиблинги – генотипически и (или) фенотипически идентичный родственный донор (совпадение 10 из 10 аллелей, подтвержденное методом высокого разрешения);

совместимый неродственный донор;

несовместимый родственный или несовместимый неродственный донор.

При подборе более чем одного донора выбор донора проводится в следующем порядке:

совместимость по 10 из 10 HLA-аллелей лучше, чем 9 из 10;

аллельная несовместимость лучше, чем антигенная несовместимость;

10 из 10 совместимый семейный донор лучше, чем 10 из 10 совместимый неродственный донор.

Если выявлена несовместимость, предпочтительны следующие доноры:

HLA I класса – несовместимость по HLA-C лучше, чем несовместимость по HLA-B или A;

HLA II класса – несовместимость по HLA-DQ лучше, чем несовместимость по HLA-DR.

В дополнение к выбору оптимального донора в зависимости от HLA несовместимости определяется порядок выбора донора в соответствии с иерархическими критериями выбора донора для алло-ТГСК, установленными согласно приложению 2.

Цитомегаловирусный (далее – ЦМВ) статус:

ЦМВ-серопозитивные доноры – для ЦМВ-серопозитивных реципиентов;

ЦМВ-серонегативные доноры – для ЦМВ-серонегативных реципиентов.

Пол:

мужчина или женщина-донор для женщины-реципиента;

мужчина-донор для мужчины-реципиента;

женщины-доноры, у которых не было беременностей.

ГЛАВА 4 ПОЛУЧЕНИЕ И ОБРАБОТКА ТРАНСПЛАНТАТА ГСК

12. Забор трансплантата осуществляется при соблюдении следующих условий:
предупреждение донора о возможном ухудшении его здоровья в связи с будущим хирургическим вмешательством;

наличие добровольного согласия живого донора на забор органов, выраженного в письменной форме, удостоверенного нотариально (за исключением случая, указанного в части второй статьи 8 Закона Республики Беларусь «О трансплантации органов и тканей человека»);

всестороннее обследование донора и наличие заключения врачей-специалистов о возможности забора КМ.

13. Забор КМ выполняется под общей или перидуральной анестезией в условиях операционной. Положение пациента – лежа на животе. КМ аспирируется иглами большого диаметра путем множественных пункций гребня крыла подвздошной кости с обеих сторон в шприцы, содержащие антикоагулянт (гепарин и электролитная среда в соотношении 100 ЕД/мл). Через 6–8 проколов кожи осуществляется от 100 до 200 проколов кости в радиальных направлениях. Клеточность трансплантата КМ должна составлять не менее 1×10^8 ядросодержащих клеток (далее – ЯСК) на 1 кг массы тела реципиента при аутологичной ТГСК и не менее 2×10^8 ЯСК при алло-ТГСК. Объем аспирируемой костномозговой взвеси определяется в зависимости от количества ЯСК, массы тела пациента и необходимости дополнительных манипуляций с полученным трансплантатом (удаление плазмы и (или) эритроцитов), но не более 10–15 мл на 1 кг массы тела донора. Подсчет количества ЯСК в коллекционном мешке проводится в процессе забора трансплантата. Аспират КМ очищается от мелких костных обломков, сгустков крови и частично от жира путем последовательного прохождения 3-х ступенчатой системы фильтров с диаметром пор 500, 200 и 200 микрон.

В случаях несовместимой по системе АВ0 алло-ТКМ и при ауто-ТКМ после фильтрации проводится процессинг или концентрирование костномозговой взвеси. Применяется ручной или автоматизированный метод выделения фракции мононуклеарных клеток (далее – МНК):

ручной метод: плазма удаляется при помощи плазмоекстрактора после центрифугирования клеточной взвеси в течение 10 минут при 2000 оборотах в минуту. Манипуляция уменьшает объем плазмы крови на 70–75 %. Седиментация эритроцитов проводится с помощью гидроксиэтилкрахмала;

автоматизированный метод: сепарация КМ производится на клеточном сепараторе, криоконсервирование КМ – на программном замораживателе в соответствии с алгоритмом выделения стволовых клеток из КМ (аллогенный, аутологичный) методом седиментации с использованием гидроксиэтилкрахмала 6 %, установленным согласно приложению 3.

14. Для мобилизации ПСКК у пациентов используются цитостатики в сочетании с ростовыми факторами. Выбор мобилизационного протокола ПХТ зависит от нозологической формы заболевания. В протоколах подготовки к ТГСК используются циклофосфамид (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладышем)), разрешающей применение лекарственного препарата в высоких дозах – $4\text{--}7 \text{ г/м}^2$), бортезомиб, цисплатин, цитарабин, даунорубин, этопозид, мелфалан и иные. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (далее – Г-КСФ) (филграстим) назначается на +4 день после завершения курса ПХТ, вводится подкожно ежедневно; последнее введение Г-КСФ – перед последним лейкаферезом. Выполнение лейкафереза начинается в ранней фазе восстановления клеток периферической крови после миелосупрессии.

Основным лекарственным препаратом для мобилизации ПСКК у здоровых доноров является рекомбинантный ростовой фактор Г-КСФ (филграстим), назначаемый в дозе 10 мкг/кг/сут. в течение 5–6 дней. Аферез ПСКК проводится обычно на 4-й, 5-й и 6-й дни. В это время наблюдается значительное повышение количества лейкоцитов периферической крови (в 4–10 раз), сопровождающееся увеличением уровня клеток-предшественников различных линий гемопоэза (CD34+ клетки). Критерием адекватности дозы ПСКК для аутологичной ТГСК является количество МНК, превышающее $4 \times 10^8/\text{кг}$ и CD34+ клеток – более $5 \times 10^6/\text{кг}$.

15. Забор ПСКК выполняется на сепараторе клеток крови. В качестве антикоагулянта используется цитратный раствор в декстрозе, формула-А (далее – АСД-А). Могут использоваться следующие методики лейкофереза:

стандартный лейкоферез – соотношение «антикоагулянт:кровь» равно 1:12;

лейкоферез большого объема, характеризующийся удлинением времени манипуляции и увеличением объема процессированной крови до 3 и более общих объемов циркулирующей крови пациента при сохранении других параметров лейкофереза, предлагаемых программой – соотношение «антикоагулянт:кровь» равно 1:12;

высокоскоростной лейкоферез большого объема. Сепаратор настраивается на максимальную скорость забора, которую ограничивает пропускная способность венозного катетера. При этом, чтобы исключить цитратную интоксикацию, скорость инфузии АСД-А снижается до 1 мл на 1 литр общего объема крови пациента в минуту – соотношение «антикоагулянт:кровь» равно менее 1:17 (минимальное значение 1:40). Скорость коллкции лейкоконцентрата устанавливается в пределах 2-10 % от скорости забора крови. Полученный первичный лейкоконцентрат центрифугируется 12 минут со скоростью 3000 об/мин., концентрируется удалением плазмы до $50-500 \times 10^9/\text{л}$ ЯСК. Удаленный излишек плазмы инфузируется пациенту в процессе лейкофереза или сразу после манипуляции.

Для обеспечения адекватного венозного доступа при проведении лейкофереза проводится катетеризация периферических, а при их отсутствии – центральных (подключичной, яремной или бедренной) вен.

16. Замораживание и хранение ПСКК: забраный трансплантат подвергается сепарации путем седиментации с использованием декстранов и криоконсервированию в жидком азоте с использованием 10 % раствора диметилсульфоксида на программном замораживателе в соответствии с алгоритмом сепарации ПСКК, установленном согласно приложению 4.

Для оценки качества ПСКК проводятся: определение количества CD34+ клеток методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител; определение жизнеспособности клеток; посев на стерильность.

ГЛАВА 5 ПОДГОТОВКА И ОБСЛЕДОВАНИЕ ДОНОРА

17. Предварительное обследование и подготовка донора включают:
медицинский осмотр, измерение длины и массы тела;
общий анализ крови (с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы);

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови: билирубин, аспартат-аминотрансфераза (далее – АсАТ), аланин-аминотрансфераза (далее – АлАТ), мочевины, креатинина, глюкозы, общий белок, альбумин, гамма-глутамилтранспептидаза (далее – ГГТП), лактатдегидрогеназа (далее – ЛДГ), калий, натрий, хлор, кальций;

определение группы крови по системам АВ0 и резус-фактора;

определение титров гемагглютининов при несовпадении по группе крови с реципиентом;

исследования на наличие антител к ВИЧ, гепатита С (анти-НСV), ЦМВ, вируса Эпштейна-Барр (далее – ВЭБ), вируса простого герпеса (далее – ВПГ), антигена вируса гепатита В (HBsAg);

исследования при наличии анамнестических или медицинских показаний: количественное или качественное определение ДНК/РНК вирусов гепатита А, В, С, D, G, ДНК ЦМВ, ВЭБ, антител к вирусам гепатита В (анти-HBsAg) и другим вирусам или бактериям;

сбор туберкулезного анамнеза;

проведение комплекса серологических реакций на сифилис (микрореакция преципитации с сывороткой крови или тест быстрых плазменных реагинов, или реакция пассивной гемагглютинации, или реакция иммунофлюоресценции с абсорбцией);

проведение миелограммы – по индивидуальным медицинским показаниям, например, лейкоemia у однояйцевых близнецов;

проведение цитогенетического исследования: стандартное или FISH (fluorescence in situ hybridization) – по индивидуальным медицинским показаниям, например, лейкоemia у однояйцевых близнецов;

психологическую подготовку донора, беседу о возможных осложнениях после хирургического вмешательства по забору КМ и получение предварительного письменного информированного добровольного согласия на проведение сложного хирургического вмешательства донора или лиц, указанных в части второй статьи 18 Закона «О здравоохранении».

18. Накануне забора КМ проводится преднаркозное обследование, включающее:

подготовку справки об инфекционных контактах;

медицинский осмотр врача-анестезиолога-реаниматолога;

общий анализ крови;

рентгенограмму органов грудной полости;

электрокардиограмму (далее – ЭКГ);

коагулограмму;

общий анализ мочи.

Поступление донора в стационар осуществляется за 24 часа до забора КМ.

19. В день забора трансплантата проводится:

медицинский осмотр, измерение длины и массы тела;

общий анализ крови (с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы);

общий анализ мочи;

биохимическое исследование крови: билирубин, АсАТ, АлАТ, мочевины, креатинин, глюкоза, общий белок, ЛДГ, ГГТП, С-реактивный белок, калий, натрий, хлор;

определение группы крови по системам АВ0 и резус-фактора;

определение антител к ВИЧ;

определение антигенов и антител вирусных гепатитов.

20. После забора КМ донор находится под медицинским наблюдением врача-анестезиолога-реаниматолога. На следующий день после забора КМ донор сдает общий анализ крови и выписывается для медицинского наблюдения в амбулаторных условиях. Донору КМ назначаются на 1 месяц лекарственные препараты железа в дозе, соответствующей 5 мг элементарного железа на кг массы тела.

ГЛАВА 6

ПОДГОТОВКА И ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА ПЕРЕД ТГСК

21. После подбора донора и установления сроков ТГСК осуществляются поэтапное обследование и подготовка реципиента к ТГСК.

Обследование проводится не позднее, чем за 3 недели до ТГСК и включает:

медицинский осмотр, измерение длины и массы тела;

общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы;

определение групп крови по системам АВ0 и резус-фактора;

определение титра изоагглютининов при различиях с донором в системе АВ0;

исследование аспирата КМ: подсчет миелограммы, иммунофенотипирование, стандартное цитогенетическое исследование или FISH диагностика (при ОЛЛ, ОМЛ, ХМЛ, ОМФ);

исследование спинномозговой жидкости (при ОЛЛ, ОМЛ);

биохимическое исследование крови: билирубин, АсАТ, АлАТ, мочевины, креатинин, глюкоза, общий белок, ЛДГ, ГГТП, С-реактивный белок, калий, натрий, хлор, кальций;

определение иммуноглобулинов крови;

исследования на наличие: антител к ВИЧ, анти-НСV, ЦМВ, ВЭБ, ВПГ, НВsAg;

исследования при наличии анамнестических или медицинских показаний: количественное или качественное определение ДНК/РНК вирусов гепатита А, В, С, D, G; ДНК цитомегаловируса, ВЭБ; антител к вирусам гепатита В (анти-НВsAg);

комплекс серологических реакций на сифилис;

общий анализ мочи;

рентгенологическое обследование органов грудной полости, придаточных пазух носа, ротовой полости – при наличии медицинских показаний для проведения врачебных консультаций врачами-специалистами реципиентам ГСК, установленных согласно приложению 5;

спирометрия (при наличии медицинских показаний для проведения врачебных консультаций врачами-специалистами реципиентам ГСК, установленных согласно приложению 5);

ЭКГ;

эхокардиография с определением фракции выброса левого желудочка;

компьютерная томография черепа, органов грудной полости и брюшной полости (при наличии медицинских показаний для проведения врачебных консультаций врачами-специалистами реципиентам ГСК, установленных согласно приложению 5);

ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек;

определение неврологического статуса;

медицинский осмотр врача-стоматолога-терапевта с обязательной санацией ротовой полости;

консультации врача-невролога, врача-кардиолога, врача-офтальмолога, врача-акушера-гинеколога (при наличии медицинских показаний для проведения врачебных консультаций врачами-специалистами реципиентам ГСК, установленных согласно приложению 5);

оценку психологического статуса.

22. Пациенты госпитализируются за 5–12 дней до ТГСК. Начиная с момента проведения режима кондиционирования, соблюдаются следующие условия:

изоляция пациента в ламинарном боксе;

проведение постоянного клинического и лабораторного мониторинга;

имплантация многолинейного (2-х или 3-х канального) центрального венозного катетера типа «Хикман»;

введение лекарственных препаратов с использованием инфузионных насосов;

применение тромбоконтрата, полученного на сепараторе клеток крови и облученного на гамма-установке перед трансфузией, с целью уменьшения иммунизации донорскими лейкоцитами.

Особенностями многолинейного центрального венозного катетера являются:

подкожная тоннелизация, которая значительно увеличивает расстояние от сосуда до места выхода катетера из-под кожи, уменьшая риск инфекции;

дакроновая манжетка, которая активизирует фибробласты и, срастаясь с тканями, фиксирует катетер, предотвращая экстракатетериальную миграцию микроорганизмов;

использование специального рентгенконтрастного гибкого атромбогенного силиконированного материала;

установка кончика катетера в правое предсердие или на границе верхней полой вены и правого предсердия;

баллотирование кончика катетера с каждым сердечным циклом, что уменьшает контакт с эндотелием и вероятность развития тромботических осложнений;

наличие более одного просвета, что позволяет одновременно вводить химически несовместимые лекарственные препараты.

Катетер может использоваться длительное время – от нескольких недель до нескольких месяцев, в том числе в амбулаторных условиях.

ГЛАВА 7 РЕЖИМ КОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

23. В режим кондиционирования может быть включено введение антитимоцитарного иммуноглобулина (далее – АТГ) и лучевая терапия – тотальное облучение тела (далее – ТОТ).

Выбор комбинации цитостатиков и лучевой терапии перед ТГСК зависит от вида ТГСК (аллогенная или аутологичная), нозологической формы и стадии заболевания.

Включение ТОТ в режим кондиционирования показано у пациентов ОЛЛ, ЗЛ, ММ, а также при выполнении неродственной ТГСК и использовании частично совместимого или гаплоидентичного донора.

Для достижения максимального иммуносупрессивного воздействия в режим кондиционирования дополнительно включается АТГ при АА. Введение АТГ в режим кондиционирования или его назначение в течение раннего посттрансплантационного периода служит мерой медицинской профилактики отторжения трансплантата и развития острой реакции «трансплантат против хозяина» (далее – РТПХ). Дозы АТГ в режиме кондиционирования определяются в зависимости от степени совместимости пары «донор-реципиент» и лекарственной формы.

Для тучных пациентов доза цитотоксических лекарственных препаратов рассчитывается на скорректированную идеальную массу тела (далее – СМТ). Идеальная масса тела (далее – ИМТ) и СМТ рассчитываются следующим образом:

ИМТ (кг, мужчина) = $50 + 0,91 \times (\text{рост в см} - 152)$;

ИМТ (кг, женщина) = $45 + 0,91 \times (\text{рост в см} - 152)$;

СМТ = ИМТ + $0,25 \times (\text{фактическая масса тела} - \text{ИМТ})$.

24. Наиболее распространенными режимами кондиционирования при проведении алло-ТГСК являются:

миелоаблативные режимы кондиционирования (стандартные), установленные согласно приложению 6;

интенсифицированные миелоаблативные режимы кондиционирования, установленные согласно приложению 7;

режимы со сниженной интенсивностью кондиционирования, установленные согласно приложению 8;

режимы кондиционирования при апластической анемии и анемии Фанкони, установленные согласно приложению 9;

режимы кондиционирования при солидных опухолях и хроническом лимфолейкозе, установленные согласно приложению 10.

25. Для выполнения ТГСК могут использоваться и принципиально новые комбинации цитостатиков в режимах кондиционирования.

26. Дополнительно проводятся:

облучение селезенки 3 x 300 рад за 14 дней до ТГСК при ХМЛ и ОМФ – в случаях не отвечающей на химиотерапию спленомегалии;

облучение головы или интратекальное введение метотрексата в дозе 12 мг в дни +28, +42, +56, +70, +84, +98 для медицинской профилактики рецидива с вовлечением центральной нервной системы при ОЛЛ.

ГЛАВА 8 МЕТОДИКИ ТГСК

27. Методика алло-ТГСК: трансфузия трансплантата КМ или ПСКК осуществляется в периферическую вену со скоростью 500 мл/час. За 30 минут до начала переливания костномозговой взвеси проводится премедикация. Дата ТГСК обозначается как день 0.

28. Методика аутологичной ТГСК: в день 0 пакеты с замороженным трансплантатом, находящиеся в емкости с жидким азотом, доставляются в палату. Размораживание пакетов производится в асептических условиях на водяной бане при

температуре 43 °С непосредственно перед реинфузией взвеси ГСК пациенту. Реинфузия осуществляется шприцами емкостью 50 мл в центральный венозный катетер струйно медленно. В связи с низкой температурой инфузируемых клеток и угрозой развития осложнений проводится мониторинг показателей деятельности сердечно-сосудистой системы и предварительное введение атропина. Реинфузия размороженных клеток сопровождается незначительным гемолизом, требующим контроля уровня гемоглобина и эритроцитов крови, а также выполнения серии общих анализов мочи.

ГЛАВА 9 МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ

29. С целью минимизации токсических осложнений осуществляется мониторинг за состоянием пациента в течение проведения протокола кондиционирования и последующего нейтропенического периода, включающий:

измерение температуры тела, пульса, артериального давления, частоты дыхания, центрального венозного давления – 4–6 раза в сутки;

измерение массы тела пациента – 1–2 раза в сутки;

подсчет объемов пищи и выпитой жидкости за сутки – ежедневно;

суточный диурез – ежедневно;

контроль за стулом – объем и кратность в течение суток – ежедневно;

анализ крови общий – ежедневно в течение периода нейтропении, далее – 3 раза в неделю;

анализ мочи общий – ежедневно в течение периода нейтропении, далее – 3 раза в неделю;

биохимическое исследование крови: билирубин, мочевины, креатинин, АсАТ, АлАТ, глюкоза, натрий, калий, магний, кальций – ежедневно в течение периода нейтропении, далее – 2–3 раза в неделю;

исследование показателей гемостаза – 2 раза в неделю;

определение уровня калия, натрия, мочевины, при необходимости – глюкозы, в суточной моче – 3 раза в неделю;

определение гемоглобина плазмы, ЛДГ, щелочной фосфатазы, ГГТП, С-реактивного белка, мочевой кислоты, амилазы, клиренса креатинина – 1 раз в неделю;

определение иммуноглобулинов крови – 1 раз в неделю;

ЭКГ, рентгенография органов грудной полости – 1 раз в неделю и по медицинским показаниям;

определение маркеров гепатитов В, С, ЦМВ, ЭБВ, ВПГ – при наличии медицинских показаний;

бактериологическое исследование – посевы из 7 эпитопов (зев, надключичная, подмышечная, паховая, перианальная области, область препуциального кольца или влагалища, ануса) – 1 раз в неделю;

определение уровня циклоспорина А (далее – ЦСА) или такролимуса в крови (при алло-ТГСК) – 2 раза в неделю.

30. Кратность медицинских осмотров после алло-ТГСК: до +100 дней – 1 раз в 2 недели; до +180 дней – 1 раз в 4 недели; до 1 года – 1 раз в месяц.

31. С целью контроля приживления трансплантата и выбора групповой принадлежности трансфузируемых компонентов крови (в случаях несовместимой по системе АВО ТГСК) проводится динамическое исследование эритроцитарных антигенов, титров изогемагглютининов и цитогенетический анализ лейкоцитов периферической крови реципиентов КМ по следующей схеме:

контроль «эритроцитарной химеры» по предварительно выбранному антигенному маркеру 1 раз в 1–2 недели, начиная со дня +15 дня после ТГСК, в течение периода восстановления основных показателей гемопоэза. Затем 1 раз в месяц в течение полугода, 1 раз в 3 месяца до года и 1 раз в 6 месяцев в течение долгосрочного медицинского наблюдения;

контроль «лейкоцитарной химеры» методом ПЦР – по медицинским показаниям;

контроль «цитогенетической химеры» (половой хроматин) при разнополых ТГСК – 1 раз в 1–2 недели, начиная со дня +15 дня после ТГСК, в течение периода восстановления основных показателей гемопоэза, затем 1 раз в месяц в течение полугода, 1 раз в 3 месяца до года и 1 раз в 6 месяцев в течение долгосрочного медицинского наблюдения.

ГЛАВА 10 СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

32. С целью медицинской профилактики аллоиммунизации все компоненты крови, используемые для заместительной гемокомпонентной терапии реципиентов ГСК, подвергаются гамма-облучению в дозе 25–50 Гр, используются лейкоредуцированные компоненты донорской крови.

Медицинскими показаниями для трансфузии донорских эритроцитов являются признаки гипоксии на фоне неадекватной газотранспортной функции крови. Абсолютным медицинским показанием к трансфузии эритроцитарной массы является уровень гемоглобина ниже 70 г/л. Пациентам с наличием в анамнезе посттрансфузионных реакций, гемолитических и иммунных осложнений в качестве трансфузионной среды используются преимущественно отмытые эритроциты.

Медицинскими показаниями для трансфузии донорских тромбоцитов являются:

наличие геморрагического синдрома, уровень тромбоцитов в периферической крови $10 \times 10^9/\text{л}$ и менее;

уровень тромбоцитов в периферической крови менее $30 \times 10^9/\text{л}$ при наличии признаков фебрильной нейтропении, ДВС-синдрома, спленомегалии, инфекционных осложнений, иммунологических осложнений и других состояний, сопровождающихся повышенным потреблением тромбоцитов;

уровень тромбоцитов в периферической крови менее $20 \times 10^9/\text{л}$ при установке центрального венозного катетера;

уровень тромбоцитов в периферической крови менее $50 \times 10^9/\text{л}$ при выполнении люмбальной пункции.

Используется тромбоцитарная масса, полученная от одного донора методом тромбоцитфереза.

При подозрении на рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов (две последовательные неэффективные трансфузии тромбоцитов, две последовательные фебрильные негемолитические или аллергические посттрансфузионные реакции, отсутствие неиммунных факторов не поддающейся коррекции прогрессирующей тромбоцитопении) осуществляется индивидуальный подбор донорских тромбоцитов.

Компоненты крови, полученной от доноров, состоящих в родстве с пациентом, при алло-ТГСК предпочтительно не использовать.

При различиях групп крови донора и реципиента в системе АВО выбор групповой принадлежности гемотрансфузионной среды осуществляется в соответствии с результатами определения эритроцитарных антигенов и изогемагглютининов донорского типа в периферической крови реципиента. Алгоритм выбора трансфузионной среды при несовместимости в системе АВО осуществляется по алгоритму, установленному согласно приложению 11.

При несовместимости донора и реципиента по резус-фактору необходимо придерживаться следующей тактики:

если реципиент резус-положительный, а донор ГСК резус-отрицательный, используются компоненты крови резус-отрицательные;

если реципиент резус-отрицательный, а донор ГСК резус-положительный, резус-отрицательные препараты крови используются до +28 дня после ТГСК, а затем можно выполнять трансфузии резус-положительных трансфузионных сред.

33. С целью медицинской профилактики острой РТПХ применяется комбинация иммуносупрессивных лекарственных препаратов:

33.1. ЦСА (концентрат для инфузий 50 мг/мл, 1 мл; капсулы по 25, 50 и 100 мг; раствор для приема внутрь 100 мг/мл, 50 мл) – в начальной суточной дозе 5 мг/кг массы

тела пациента внутривенно в течение 3 суток (со дня -1 до дня +1), со дня +2 доза лекарственного препарата снижается до 3 мг/кг до момента восстановления основных показателей гемопозза. Затем ЦСА назначается перорально в суточной дозе в 2 раза больше последней внутривенной, разделенной на два приема. Снижение дозы ЦСА, при отсутствии признаков острой РТПХ, проводится градуировано, в среднем на 5 % в неделю, начиная со дня +30. Отмена ЦСА у пациентов, трансплантированных по поводу приобретенной АА при отсутствии симптомов хронической РТПХ, рекомендуется через 12 месяцев после ТГСК. У пациентов с гемобластомами отмена ЦСА осуществляется при отсутствии хронической РТПХ и полном химеризме в КМ.

Дозирование ЦСА: требуемая концентрация в крови: при внутривенном введении – 300–500 нг/мл; при приеме внутрь на день 0–100–200 нг/мл, день 1 и далее – 300–500 нг/мл; при концентрации менее 250 нг/мл – осторожное повышение дозы при отсутствии токсичности; при 450–700 нг/мл – отмена вечернего приема, продолжить 70 % от дозы; при 700–1000 нг/мл – отмена вечерней дозы, продолжить 40 % от дозы; более 1000 нг/мл – сутки пауза, начинать 40 % от дозы.

Преодоление токсичности:

при повышении креатинина более чем на 50 % – редукция дозы ЦСА на 25 % (если креатинин не снизится – снизить еще на 25 %);

при повышении уровня креатинина более чем на 100 % – редукция дозы ЦСА на 50 %;

при повышении уровня креатинина более чем на 200 % – пауза 1–2 дня, далее назначается ЦСА в дозе, составляющей 25–50 % от исходной;

при повышении уровня билирубина более 34 ммоль/л – редукция дозы ЦСА на 30 %;

при повышении уровня билирубина более 85 ммоль/л – пауза 1–2 дня, затем назначается ЦСА в дозе, составляющей 25–50 % от исходной;

при появлении судорог – пауза в терапии;

33.2. метотрексат – внутривенно струйно в следующих дозах: день +1–15 мг/м², дни +3, +6, +11–10 мг/м²;

33.3. метилпреднизолон – внутривенно струйно в суточной дозе 0,5 мг/кг в течение 30 дней, начиная со дня +1;

33.4. такролимус – внутривенно постоянной инфузией в суточной дозе 0,05 мг/кг. Затем перорально в суточной дозе 0,02–0,03 мг/кг/день (не более 2 мг);

33.5. микофенолата мофетил (или микофеноловая кислота) (далее – ММФ) – перорально 1 г 2 раза в сутки – при неродственной и гаплоидентичной ТГСК;

33.6. АТГ в дни -3, -2, -1 внутривенно в дозе от 2,5 мг/кг до 20 мг/кг в зависимости от нозологии, типа донора, источника ГСК, производителя (бренда) АТГ;

33.7. циклофосфамид – внутривенно 1-часовой инфузией в дозе 50 мг/кг в дни +3 и +5 или в дни +3 и +4.

34. С целью медицинской профилактики отторжения трансплантата применяется следующий комплекс мероприятий:

строгое ограничение медицинских показаний к трансфузиям компонентов крови;

гамма-облучение всех переливаемых компонентов крови;

трансфузии компонентов крови через антилейкоцитарные фильтры;

отказ от использования компонентов крови, полученных от родственных доноров;

длительная иммуносупрессивная профилактика (ЦСА до года после ТГСК);

длительная медицинская профилактика вирусных инфекций (ацикловир до года после ТГСК);

соблюдение охранительного режима.

35. Медицинская профилактика судорожного синдрома при приеме высоких доз бусульфана включает прием карбамазепина в дозе 5 мг/кг/сут. с -14 до +3 дня.

36. Медицинская профилактика геморрагического цистита включает введение следующих лекарственных препаратов:

месна внутривенно капельно. Первый режим дозирования: в дни введения циклофосфамида – 120 мг/кг/сут.; в день после введения циклофосфамида – 30 мг/кг/сут. (суммарная доза 150 мг/кг), за 30 минут до инфузии циклофосфамида вводится 20 мг/кг

внутривенно струйно медленно, остальная суточная доза – внутривенно в виде круглосуточной инфузии. Второй режим дозирования: непосредственно перед началом введения циклофосфамида в дозе, составляющей 50 % от дозы циклофосфамида быстрой инфузией, и далее по 50 % от дозы циклофосфамида на 3-й, 6-й и 9-й час от начала инфузии циклофосфамида. Общая доза – 200 % от дозы циклофосфамида;

раствора натрия гидрокарбоната 8,4 % 10–15 мл/час внутривенно капельно на 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы.

37. Гастропротекция включает прием ингибиторов протонной помпы (омепразол, пантопразол, лантопразол) внутрь в профилактических дозах с –7 дня до восстановления показателей гемопоэза.

38. Медицинская профилактика вено-окклюзионной болезни проводится гепарином в дозе 1000 ЕД/10 кг/сут., внутривенно капельно с –1 дня до +21 дня, при высоком тромбогенном риске у пациентов после алло-ТГСК – и более продолжительное время, под контролем показателей коагулограммы.

Суточная доза гепарина может быть определена в зависимости от уровня АЧТВ в коагулограмме:

АЧТВ = норма ± 50 % – коррекция суточной дозы гепарина не требуется;

АЧТВ ≥ 150 % от нормы – требуется снижения суточной дозы гепарина на 20 % от расчетной до достижения приемлемого уровня АЧТВ.

Гепаринопрофилактика не проводится пациентам с апластической анемией.

39. Медицинская профилактика цитолитической гиперурикемии включает прием аллопуринола в дозе 10 мг/кг/сут. в 2 приема в таблетках с первого дня кондиционирования до дня –2 включительно (кроме апластической анемии).

40. Медицинская профилактика рвоты включает прием одного из следующих лекарственных препаратов: ондансетрон, тропisetрон, метоклопрамид, апрепитант – согласно инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу) лекарственного препарата.

При недостаточной эффективности противорвотных лекарственных препаратов их действие может быть усилено введением глюкокортикоидов внутривенно (дексаметазон 4 мг или преднизолон 60 мг) и (или) антигистаминных лекарственных препаратов системного применения (клемастин 2 мг).

41. Медицинская профилактика витаминной недостаточности включает применение: поливитаминных лекарственных препаратов для внутривенного введения – 1 раз в неделю;

фолиевой кислоты – 10 мг/м² – через 24 часа после введения метотрексата;

витамина К – 20 мг 3 раза в неделю внутривенно, в течение 3–5 недель;

витаминов В₁ и В₆ – 3 раза в неделю внутривенно (при отсутствии поливитаминных лекарственных препаратов);

кальция глюконата 10 % – 10 мл в сутки внутривенно;

магния сульфата 25 % 10–30 мл в сутки со дня +1 и до выхода из аплазии и по медицинским показаниям.

42. Гидратация осуществляется путем внутривенного капельного введения солевых и декстрозных растворов: 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор глюкозы, раствор Рингера в объеме от 2 до 4 литров/м²/сут. Скорость инфузии 200–300 мл/час.

Контроль гидратации: измерение веса каждые 4–6 часов, баланса объема мочеиспускания и поступившей в организм пациента жидкости (инфузии, питье). При положительном балансе используются мочегонные лекарственные препараты (фуросемид 2 мл внутривенно).

43. Поддержание уровня пассивного иммунитета осуществляется путем введения иммуноглобулина для внутривенного введения, капельно 100 мг/кг со дня –10 1 раз в неделю до дня +100, далее при снижении уровня IgG в сыворотке крови ниже 5 г/л – внутривенно капельно 200 мг/кг 1 раз в 4 недели.

44. Стимуляция гемопоэза:

пегфилграстим 6 мг подкожно 1 раз в 10 дней, до 3-х введений;

филграстим 5–10 мг/кг подкожно либо внутривенной инфузией 1 раз в день, до восстановления показателей гранулопозеза;

эритропозтин 40 000 МЕ подкожно 1 раз в неделю, либо 10 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю до восстановления показателей эритропозеза.

45. Медицинская профилактика инфекционных осложнений включает:

45.1. организационные мероприятия:

изоляция пациента в боксе с ламинарным потоком воздуха;

регулярный и тщательный гигиенический и антисептический уход за кожей и слизистыми;

«стерильный» режим работы персонала – использование стерильной одежды, перчаток, масок, специальной обработки рук, личный микробиологический контроль;

ограничение посещаемости бокса;

мониторинг микробиологического статуса пациента 1 раз в неделю;

45.2. медицинскую профилактику бактериальной инфекции:

ципрофлоксацин 250 мг каждые 12 часов или левофлоксацин 250 мг каждые 12 часов перорально и (или) амоксициллин/клавулановая кислота 250 мг/125 мг 3 раза в сутки, внутрь с –10 дня, отмена при назначении ванкомицина, возобновление при отмене системной антибактериальной терапии;

45.3. медицинскую профилактику протозойных инфекций:

сульфаметоксазол/триметоприм (ко-тримоксазол) 5 мг/кг/сут. по триметоприму каждые 12 часов 3 раза в неделю со дня –10 до дня +120;

45.4. медицинскую профилактику вирусной инфекции:

ацикловир внутривенно со дня –10 в дозе 250 мг/м² 3 раза в сутки в течение периода нейтропении. При восстановлении уровня нейтрофилов периферической крови выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ – перевод на пероральный прием. Доза для перорального приема – 500 мг/м² 3 раза в сутки до дня +120, далее – 250 мг/м² 3 раза в сутки до дня +180;

ганцикловир (получают только ЦМВ-серопозитивные реципиенты) 10 мг/кг/сут. за 2 введения внутривенно со дня –8 до дня –1. В посттрансплантационном периоде – после достижения приживления трансплантата (нейтрофилы + моноциты более 500 клеток в мкл в течение не менее трех дней) в дозе 10 мг/кг/сут. внутривенно 2 раза в день в течение 2-х недель. Назначается при 2-х кратной ПЦР-позитивности или позитивности на ранние антитела;

45.5. медицинскую профилактику грибковой инфекции:

изоляция пациента в боксе, оборудованными HEPA (High Efficiency Particulate Air) фильтрами – воздушными фильтрами высокой эффективности для очистки воздуха;

флуконазол 400 мг 1 раз в сутки в течение периода нейтропении, затем перорально в дозе 50 мг в сутки в течение до 6 месяцев или итраконазол 5–7 мг/кг/сутки перорально или вориконазол 400 мг 2 раза в первые сутки, затем 200 мг 2 раза в день перорально или посаконазол 10–12 мг/кг/сутки перорально или микафунгин 50 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно или каспофунгин 50(70) мг 1 раз в сутки внутривенно капельно;

45.6. медицинскую профилактику катетер-ассоциированных инфекций:

максимальное соблюдение режима асептики и антисептики;

обработка кожи вокруг катетеров антисептиками (хлоргексидин, йодсодержащие и спиртосодержащие препараты) или антибиотиками;

использование катетеров, которые снижают риск развития катетер-ассоциированных инфекций;

после установки центрального катетера кратковременное внутривенное назначение лекарственных препаратов пенициллинового ряда (бензилпенициллин, ампициллин) либо группы цефалоспоринов 1–2 поколения внутривенно через установленный катетер в течение 3–5 дней.

46. Медицинская профилактика мукозита проводится путем полоскания полости рта растворами хлоргексидина, фурациллина со дня госпитализации, раствором повидон йода с +1 дня после ТГСК.

47. Медицинская профилактика острой кардиотоксичности криоконсерванта включает:

выполнение процедуры переливания размороженного клеточного трансплантата с постоянным мониторингом артериального давления, частоты сердечных сокращений, уровня насыщения кислородом;

ограничение однократного (в течение суток) объема трансфузируемого криоконсервированного трансплантата (не более 3-х пакетов, общий объем 270–360 мл).

48. Медицинская профилактика рецидивов онкогематологических заболеваний:

трансфузии донорских лимфоцитов при ОМЛ, ОЛЛ, НХЛ, ЛХ;

иматиниб 400 мг в сутки перорально либо другие ингибиторы тирозининаз в суточной дозе согласно инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу) лекарственных препаратов в течение не менее года при ХМЛ, Ph-позитивном ОЛЛ;

анти-CD20 моноклональные антитела: ритуксимаб 375 мг/кг внутривенно 1 раз в неделю или обинутузумаб 1000 мг внутривенно в течение 4 недель, 4 курса с интервалом 3 месяца при В-ХЛЛ, НХЛ;

гипометилирующие агенты (децитабин, азацитидин) – курсами в течение 5 дней при ОМЛ, МДС;

бортезомиб 1,3 г/м² внутривенно 2 раза в неделю в течение 2 недель, 8 курсов с интервалом 3 недели при ММ;

леналидомид 10 мг в сутки внутрь в течение 21 дня, интервал между курсами 7 дней при ММ;

иксазомиб 3 мг внутрь в 1, 4 и 21 дни каждого курса в течение первых 4-х курсов, затем 4 мг в 1, 4 и 21 дни каждого курса, интервал между курсами 28 дней в течение года при ММ;

брентуксимаб ведотин 1,8 мг/кг внутривенно, 6–8 введений с интервалом 21 день при ЛХ;

ингибиторы тирозинкиназы Брутона (ибрутиниб* и иные) и другие;

таргетные лекарственные препараты (ингибиторы BCL-2 – венетоклакс в посттрансплантационном периоде при ХЛЛ, ОМЛ).

ГЛАВА 11 ОСЛОЖНЕНИЯ ТГСК

49. К осложнениям раннего посттрансплантационного периода, возникающим в течение 100 дней после ТГСК, относятся:

49.1. осложнения, связанные с токсичностью режима кондиционирования:

панцитопения (количество гранулоцитов в крови менее $0,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитопения, анемия);

поражение желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, мукозит, эзофагит, гастродуоденит, диарея);

интерстициальный пневмонит – осложнение, наиболее часто встречающееся при использовании ТОТ в качестве режима кондиционирования;

поражение сердечно-сосудистой системы: гипертензия, гипотония, нарушения ритма сердца, эндокардит;

поражение почек и мочеполовой системы: острая почечная недостаточность, геморрагический цистит (наиболее часто возникает после введения мегадоз ЦФ), гемолитико-уремический синдром;

поражение кожи и алопеция;

нейротоксичность;

нарушение водно-электролитного баланса;

49.2. инфекционные осложнения:

единственным проявлением текущего инфекционного процесса чаще всего является повышение температуры тела. Во всех случаях подозрения на инфекционные осложнения проводится исследование крови на стерильность;

49.3. РТПХ. Наиболее тяжелым осложнением и одной из основных причин смерти пациентов после алло-ТГСК является РТПХ. Определение категории РТПХ осуществляется в соответствии с классификацией острой и хронической РТПХ согласно приложению 12.

Острая РТПХ является одной из основных причин смерти после алло-ТГСК у 30 % пациентов при родственных ТГСК и у 80 % при использовании неродственного совместимого донора.

В зависимости от интенсивности клинических проявлений в соответствии с системой органного стадирования острой РТПХ, установленной согласно приложению 13, различаются I, II, III и IV стадии острой РТПХ.

Клиническая классификация стадий острой РТПХ установлена согласно приложению 14.

Острая РТПХ является частью иммунного ответа на введение реципиенту донорских клеток, другая ее составляющая – реакция «трансплантат против лейкоза», которая развивается одновременно с острой РТПХ. Поэтому развитие острой РТПХ I–II степени желательно, поскольку не требует специального лечения либо находится под медикаментозным контролем;

49.4. реакция отторжения (неприжизнения) трансплантата. Эта реакция возникает у 1–3 % пациентов после алло-ТГСК и сопровождается развитием признаков аплазии КМ и периферической панцитопении;

49.5. веноокклюзионная болезнь печени. Регистрируется у 10–60 % больных после ТГСК. Синдром обусловлен повреждением эндотелиальных клеток печени, синусоидов и гепатоцитов высокими дозами цитостатинов. Клинически проявляется гипербилирубинемией, быстрым увеличением размеров печени и массы тела, асцитом, болями в эпигастральной области и правой половине живота. При тяжелом течении болезни развиваются печеночная недостаточность (гепаторенальный синдром), тромбоцитопения, резистентная к переливанию тромбоцитной массы, печеночная энцефалопатия. Первые признаки веноокклюзионной болезни печени могут появиться на 10–14-й день после ТГСК.

50. К осложнениям позднего посттрансплантационного периода, возникающим позднее 100 дней после ТГСК, относятся:

50.1. хроническая РТПХ. Развитие хронической РТПХ наблюдается в 33 % случаев после алло-ТГСК от совместимого по HLA-системе донора и может возникнуть самостоятельно или быть продолжением острой РТПХ. Хроническая РТПХ проявляется склеротическими изменениями кожи, эритродермией, депигментацией или гиперпигментацией, алопецией, поражением желудочно-кишечного тракта, легких, печени, суставов, мышц, глаз, атрофией лимфоидных органов. Различаются ограниченная и распространенная формы хронической РТПХ в зависимости от степени вовлечения в процесс кожи и печени;

50.2. рецидивы основного заболевания;

50.3. нарушение функции репродуктивных органов и щитовидной железы;

50.4. поражение глаз. Наиболее часто поражение глаз после ТГСК проявляется в виде кератоконъюнктивитов. Возникновение катаракты диагностируется у 20 % больных, имевших в режиме кондиционирования фракционированное ТОТ;

50.5. развитие вторичных злокачественных новообразований. Повышение риска развития вторичных злокачественных новообразований после ТГСК связано с использованием в режимах кондиционирования лучевой терапии, алкилирующих цитостатинов, а также длительного применения иммунодепрессантов.

ГЛАВА 12 ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ТГСК

51. У пациентов в состоянии нейтропении медицинским показанием для начала терапии антибиотиками являются:

однократное повышение температуры тела выше 38,5 °С при содержании нейтрофилов крови менее 1×10^9 клеток в литре;

двукратное повышение температуры тела выше 38 °С, измеренной с интервалом в 1 час при содержании нейтрофилов крови менее $0,5 \times 10^9$ или менее 1×10^9 клеток в литре с тенденцией к дальнейшему снижению их количества.

Выбор схемы лечения может определяться источником инфекции. В подавляющем большинстве случаев терапия начинается эмпирически. Основная роль принадлежит антибиотикам широкого спектра действия. Обязательным является использование лекарственных препаратов, направленных против грамотрицательных возбудителей, ввиду остроты и тяжести вызываемых ими инфекционных осложнений.

Режимы дозирования антимикробных лекарственных препаратов установлены согласно приложению 15.

52. Лечение грибковых инфекций осуществляется путем эмпирического назначения противогрибковых лекарственных препаратов. При таком назначении противогрибковых лекарственных препаратов микологическое подтверждение микоза отсутствует.

53. Медицинские показания к эмпирическому назначению противогрибковых лекарственных препаратов:

у реципиентов аллогенных СГК – персистирующая лихорадка;

у гематологических больных – нейтропения более 10 дней;

у остальных реципиентов – персистирующая лихорадка на 4–7-й день при нейтропении или повторный подъем 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.

Лекарственный препарат выбора – каспофунгин 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки. Алло-ТГСК является абсолютным медицинским показанием к назначению каспофунгина, так как у пациентов имеется высокий риск сочетанной токсичности.

Альтернативные препараты: микафунгин 100 мг внутривенно 1 раз в сутки; вориконазол в первый день 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни 4 мг/кг 2 раза в сутки с последующим переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки.

54. Если симптомы кандидоза полости рта и глотки возникли на фоне применения противогрибкового лекарственного препарата, проводится посев, а при выделении *Candida spp.* – идентификация вида и определение чувствительности к противогрибковым лекарственным препаратам.

Медицинские показания к назначению противогрибковых лекарственных препаратов: клинические симптомы орофарингеального кандидоза и обнаружение *Candida spp.* при исследовании образцов, взятых с измененной слизистой оболочки.

Лекарственный препарат выбора – флуконазол 400 мг 1 раз в сутки внутрь или внутривенно.

При неэффективности флуконазола (нарастание симптоматики), выбор производится на основании видовой идентификации *Candida spp.*: эхинокандины (микафунгин 100 мг 1 раз в сутки или каспофунгин 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг в сутки внутривенно); анидулафунгин 200 мг в 1-й день, затем 100 мг в сутки внутривенно; посаконазол (суспензия) 400 мг 2 раза в сутки в течение 3-х дней, затем по 400 мг один раз в день перорально; вориконазол (таблетки) 200 мг 2 раза в сутки перорально.

При выделении *C. krusei* или *C. glabrata*, флуконазол не назначается. Лекарственный препарат выбора: нистатин 5–8 г в сутки перорально или при выраженном мукозите эхинокандин (микафунгин или каспофунгин или анидулафунгин) внутривенно.

Длительность терапии 7–10 дней.

55. При лечении кандидоза пищевода назначаются системные противогрибковые лекарственные препараты.

Лекарственный препарат выбора (за исключением *C. krusei* или *C. glabrata*) – флуконазол 400 мг 1 раз в сутки внутривенно.

При эзофагите, вызванном *C. krusei* или *C. glabrata*, лекарственными препаратами выбора являются лекарственные препараты из группы эхинокандинов (каспофунгин, микафунгин или анидулафунгин) внутривенно.

Альтернативные лекарственные препараты: каспофунгин 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки; микафунгин 150 мг внутривенно 1 раз в сутки; анидулафунгин 200 мг в 1-й день, затем 100 мг внутривенно 1 раз в сутки); вориконазол в первый день 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни 3 мг/кг 2 раза в сутки или по 200 мг 2 раза в сутки; интраконазол (суспензия) 200 мг 2 раза перорально натощак; посаконазол (суспензия) 400 мг 2 раза в сутки перорально после еды; амфотерицин В 5 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки.

56. На первом этапе лечения кандидемии выбор противогрибкового лекарственного препарата определяется клиническим состоянием больного и фактом проведения противогрибковой медицинской профилактики. Стартовая терапия проводится лекарственным препаратом широкого спектра противогрибковой активности, в дальнейшем возможна замена на другой лекарственный препарат согласно видовой принадлежности и чувствительности выделенных *Candida spp.*

Лекарственные препараты выбора: каспофунгин 70 мг в 1-й день, затем 50 мг внутривенно 1 раз в сутки; микафунгин 100 мг внутривенно 1 раз в сутки; анидулафунгин 200 мг в 1-й день, затем 100 мг внутривенно 1 раз в сутки.

Альтернативные лекарственные препараты: вориконазол в первый день 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни 3 мг/кг 2 раза в сутки или пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки.

Назначение флуконазола допустимо только при нетяжелом состоянии и при отсутствии у пациента применения противогрибковых лекарственных препаратов из группы азолов для медицинской профилактики.

Пациентам с кандидемией и инвазивным аспергилезом предпочтительно назначение вориконазола.

57. При лечении инвазивного аспергилеза лекарственным препаратом выбора является вориконазол в первый день 6 мг/кг внутривенно 2 раза в сутки, в последующие дни 4 мг/кг 2 раза в сутки с переходом в дальнейшем пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки или при ухудшении симптомов при переходе на пероральный прием – 8 мг/кг/сут. (максимальная доза 300 мг 2 раза в сутки).

Альтернативные лекарственные препараты: каспофунгин 70 мг в 1-й день, затем по 50 мг внутривенно 1 раз в сутки; микафунгин 100 мг внутривенно 1 раз в сутки; амфотерицин В 5 мг/кг 1 раз в сутки.

Системный противогрибковый лекарственный препарат отменяется при наличии следующих критериев:

- регрессия клинических проявлений инфекции;
- наличие гранулоцитов в гемограмме более $0,5 \times 10^9/\text{л}$;
- по истечении 2-х недель от последней положительной гемокультуры;
- ликвидация очагов диссеминации кандидоза (если был диагностирован диссеминированный кандидоз).

58. При наличии характерных для *Herpes simplex* высыпаний на коже и слизистых показано лечение ацикловиром в дозе 250 мг/м² 3 раза в сутки.

При развитии после алло-ТГСК ГПСКК вирусного энцефалита, который чаще всего вызывается вирусом герпеса человека 6-го типа (HHV-6), показано лечение ганцикловиром 10 мг/кг внутривенно через 12 часов.

Для лечения ЦМВ инфекции лекарственным препаратом выбора является ганцикловир 10 мг/кг внутривенно через 12 часов, альтернативным лекарственным препаратом является валганцикловир 1800 мг внутрь 2 раза в сутки.

59. Лечение острой РТПХ:

59.1. стадия I-II:

- циклоспорин 3 мг/кг/сут. внутривенно;
- метилпреднизолон 1–2 мг/кг внутривенно с 50 % редуцией дозы каждые 5 дней при хорошем ответе;

- октреотид 0,05–0,1 мг/кг/час в течение 3 дней (далее в зависимости от эффекта) – при кишечной форме РТПХ;

урсодезоксихолевая кислота 14 мг/кг – при печеночной форме РТПХ;
триамцинолон местно – при ограниченном поражении кожи I стадии;
59.2. стадия более II:

циклоспорин 3 мг/кг/сут. внутривенно;

метилпреднизолон 1–2 мг/кг внутривенно с 40 % редукцией дозы каждые 5 дней при хорошем ответе;

ММФ – перорально 1 г 2 раза в сутки;

59.3. при наличии клинически значимой РТПХ назначаются ЦСА до достижения терапевтического уровня и метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг (кожная форма II степени) или 2 мг/кг (изолированная кишечная, печеночная форма либо кожная форма III степени и более; во всех случаях II стадии и более) в сутки за три введения, терапия продолжается на протяжении 14 дней. При отсутствии новых признаков РТПХ проводится постепенное снижение дозы (на 20 % от инициальной дозы в неделю). Редукция дозы производится на 0,2 мг/кг за 5 дней, при достижении дозы 15 мг/сутки возможен переход на альтернирующий прием.

В случае ухудшения на протяжении трех дней либо отсутствия улучшения после семи дней терапии целесообразно добавить ММФ в дозе 40 мг/кг/сутки, а также произвести замену ЦСА на такролимус в дозе 0,015–0,05 мг/кг/сутки.

При признаках кишечной острой РТПХ – этанерцепт* в дозе 0,8 мг/кг подкожно, далее 0,4 мг/кг 2 раза в неделю подкожно (минимум 8 введений) или инфликсимаб 10 мг/кг, далее при сохранении симптомов – еженедельные введения по 5 мг/кг. При ухудшении клинической ситуации – ММФ 40–60 мг/кг/сутки или еженедельная терапия этанерцептом* в дозе 0,8 мг/кг, даклизумабом* 1 мг/кг либо базиликсимабом в дозе 20 мг/сутки 2 последовательных дня, далее при необходимости – повторное введение через 7 дней.

При отсутствии ответа на протяжении 7 дней возможно присоединение к терапии сиролимуса* в дозе, не превышающей 4 мг/сутки (при совместном применении с такролимусом – снижение дозы до 50 %, мониторинг концентраций обоих лекарственных препаратов и почечной функции).

По решению врачебного консилиума при стероидрефрактерной острой РТПХ допускается применение следующих лекарственных препаратов и методов лечения (off label):

такролимус в суточной дозе 0,05–0,1 мг/кг;

АТГ внутривенно в суточной дозе 20 мг/кг – при неполном ответе или при прогрессировании;

увеличение дозы ММФ до 45–50 мг/кг;

инфликсимаб 10 мг/кг/нед., будесонид 9 мг/сутки – при прогрессии кишечной РТПХ;
экстракорпоральный фотоферез;

PVA терапия – комбинированная процедура, состоящая из приема фотосенсибилизирующего лекарственного препарата псорален и последующего воздействия на кожу длинноволновым ультрафиолетовым светом;

метилпреднизолон 10–30 мг/кг/сутки в течение 3–5 дней;

сиролимус* до 4 мг/сутки;

метотрексат 10 мг/м²/нед.;

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

мезенхимальные стволовые клетки 1–2 млн./кг еженедельно;

ритуксимаб внутривенно 375 мг/м² в неделю;

циклофосфамид 20 мг/кг в неделю;

руксолитиниб 10–30 мг в сутки внутрь;

моноклональные антитела (даклизумаб* 1 мг/кг или базиликсимаб в дозе 20 мг/сутки 2 дня, далее еженедельно).

* Назначается за счет собственных средств, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством, при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости) по решению врачебного консилиума, а при невозможности его проведения – лечащего врача или лица, его заменяющего, с оформлением записи в медицинских документах.

ГЛАВА 13 МЕДИЦИНСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПАЦИЕНТА В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

60. При неосложненном течении после аутологичной ТГСК выписка пациента осуществляется на 12–20 сутки после ТГСК, при развитии трансплантатозависимых осложнений – после их купирования.

Медицинское наблюдение пациента в амбулаторных условиях осуществляется врачом-специалистом (в зависимости от нозологической формы заболевания) в организации здравоохранения по месту жительства (месту пребывания) пациента.

61. При неосложненном течении после алло-ТГСК выписка пациента осуществляется на 30–40 сутки после ТГСК от родственного донора и на 45–60 сутки после ТГСК от неродственного донора, при развитии трансплантатозависимых осложнений – после их купирования.

Медицинские осмотры и обследования с коррекцией иммуносупрессивной и другой поддерживающей терапии осуществляются в ГУ «МНПЦ ХТиГ»:

до 3 месяцев – 1 раз в 2 недели;

3–6 месяцы – 1 раз в 4 недели, интервал между медицинскими осмотрами может быть увеличен при отсутствии осложнений и регулярном выполнении рекомендаций врача-специалиста;

6–12 месяцы – 1 раз в 2 месяца, интервал между медицинскими осмотрами может быть увеличен при отсутствии осложнений и регулярном выполнении рекомендаций врача-специалиста;

после 12 месяцев – 1 раз в год.

При развитии РТПХ график посещений устанавливается индивидуально в зависимости от выбранной схемы лечения.

Приложение 1
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Медицинские показания к проведению алло-ТГСК у взрослых

1. ОМЛ:

1.1. ТГСК от родственного HLA-совместимого донора:

в первой полной ремиссии – пациенты высокой группы риска (кроме М3);

во второй полной ремиссии – во всех случаях;

1.2. ТГСК от неродственного HLA-совместимого (СНД), гаплоидентичного донора:

пациенты высокой группы риска;

пациенты во 2-й полной ремиссии;

пациенты с рефрактерным течением заболевания.

2. ОЛЛ:

в первой полной ремиссии – высокий риск и (или) наличие транслокаций t(9,22); t(4,11), t(8;14), t(2;8), t(8;22), t(8;21), t(1;19), бифенотипический лейкоз);

во второй полной ремиссии – после ранних костномозговых или комбинированных рецидивов (до 6 месяцев по окончании поддерживающей терапии);

в третьей полной ремиссии – во всех случаях.

3. Миелодиспластический синдром: пациенты с МДС (RAEB, RAEB-T, RA с моносомией 7, вторичный ОМЛ).

4. ХМЛ:

пациенты с отсутствием гематологического ответа в течение 3 месяцев или цитогенетического ответа в течение 6 месяцев или молекулярной ремиссии в течение 12 месяцев при приеме ингибиторов тирозинкиназы;

- пациенты с «потерей» ответа при приеме ингибиторов тирозинкиназы, несмотря на их смену;
- цитогенетический рецидив;
- пациенты с бластным кризом ХМЛ.
5. НХЛ: пациенты с резистентным течением или рецидивом заболевания при высокой степени злокачественности в качестве консолидирующей терапии.
6. ЛХ: пациенты с резистентным течением или рецидивом заболевания.
7. Солидные опухоли: в рамках исследовательских протоколов.
8. АА:
- пациенты с тяжелой и сверхтяжелой формами;
- пациенты при отсутствии ответа на 1 курс иммуносупрессивной терапии в течение 3 месяцев.
9. Остальные пациенты – согласно индивидуальным медицинским показаниям (по решению врачебного консилиума).

Приложение 2
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Иерархические критерии выбора донора для алло-ТГСК

1. HLA-генотипически или фенотипически совместимый донор:
«10 из 10» совместимый семейный и неродственный донор;
«9 из 10» совместимый семейный и неродственный донор;
меньше, чем «9 из 10» совместимый семейный и неродственный донор.
2. HLA-несоответствие:
аллельная несовместимость (allele-mismatch);
антигенная несовместимость (antigen-mismatch).
3. HLA-несовместимость (mismatch):
несовместимость по С (C-mismatch);
несовместимость по А и В (A or B-mismatch);
DQ-несовместимость (mismatch);
DRB-несовместимость (mismatch).
4. ЦМВ-статус:
 - 4.1. пациент ЦМВ-IgG-положительный:
положительный ЦМВ-IgG-донор;
отрицательный ЦМВ-IgG-донор;
 - 4.2. пациент ЦМВ-IgG-отрицательный:
отрицательный ЦМВ-IgG-донор;
положительный ЦМВ-IgG-донор.
5. Пол:
 - 5.1. пациент женского пола:
мужчина-донор;
женщина, преимущественно не аллоиммунизированная по предварительной беременности;
 - 5.2. пациент мужского пола:
мужчина-донор;
женщина-донор, у которой не было беременностей.
6. Возраст:
молодой донор (моложе 30 лет) с массой тела, позволяющей проводить забор КМ;
старый донор (старше 40 лет).
7. Источники стволовых клеток:
КМ;

ПСКК;

стволовые клетки, полученные из пуповинной крови.

8. Совместимый родственный донор: предпочтительным источником является КМ без проведения ex-vivo Т-клеточной деплеции. Минимальная доза МНК в КМ составляет 3×10^8 /кг массы тела реципиента. В случае, если забор КМ от донора невозможен, в качестве источника используются неманипулированные ПСКК.

9. Совместимый неродственный донор: предпочтительным источником является неманипулированный КМ, использование ПСКК также допустимо.

10. Несовместимый (частично совместимый) донор: оптимальным выбором является ПСКК от Г-КСФ – мобилизованных доноров. Трансплантат ПСКК может инфузироваться после CD34+ селекции или CD3/ap/CD19-деплеции.

11. Общие рекомендации для проведения HLA-типирования при проведении неродственного подбора:

обязательным является высокоразрешающее HLA-типирование локусов A, B, C, DRB1, DQB1;

аллельные и антигенные несовместимости считаются эквивалентными;

неполностью совместимые 9/10 или даже 8/10 доноры могут быть рассмотрены в качестве альтернативы при отсутствии полностью совместимого донора, если различия находятся в локусе DQB1;

если необходимо провести несовместимую более, чем по 1 локусу ТГСК, следует избегать комбинации несовместимостей в аллелях разных классов;

необходимо учитывать вероятность нахождения донора для пациента с различиями внутри G-группы, наличие таких различий следует считать эквивалентом совместимости.

Приложение 3

к клиническому протоколу

«Трансплантация гемопоэтических

стволовых клеток

(взрослое население)»

Алгоритм выделения стволовых клеток из КМ (аллогенный, аутологичный) методом седиментации с использованием гидроксиэтилкрахмала 6 %

1. Оснащение: ламинарный бокс 2-го «А» класса биологической защиты, ламинарные весы, напольная центрифуга, плазмоекстрактор, запаиватель магистралей, микроскоп, автоматические дозаторы, морозильник, автоматический криозамораживатель, биохранилище, жидкий азот, гидроксиэтилкрахмал 6 % (далее – НАЕС 6 %), диметилсульфоксид, средство для дезинфекции поверхностей, стерильные перчатки, шприцы объемом 50 мл и 10 мл.

2. Спецодежда и средства индивидуальной защиты: халат, шапочка, перчатки, маска, криоперчатки, щиток.

3. Последовательность проведения*:

3.1. после тщательного перемешивания пакета берется проба КМ стерильно шприцом в ламинарном боксе в пробирку 1 мл для определения общего количества клеток;

3.2. подсчитывается общее количество клеток с использованием микроскопа (остаток КМ в пробирке относится в лабораторию для определения процента CD34+ клеток и гематокрита);

3.3. рассчитывается количество НАЕС 6 %, которое необходимо добавить в общий объем КМ для седиментации в зависимости от уровня гематокрита (далее – Нт):

3.3.1. Нт до 25 %, разведение в соотношении 1:7;

3.3.2. Нт от 25 % до 35 %, разведение в соотношении 1:4;

3.3.3. Нт >35 %, разведение физиологическим раствором в соответствии с формулами 1 и 2:

требуемый Нт (25): фактический Нт = фактический объем КМ: требуемый конечный объем КМ;

требуемый конечный объем КМ – фактический объем = количество необходимого физиологического раствора, который нужно добавить;

3.4. КМ разделяется в стерильные мешки с допустимым объемом 600 мл. К КМ добавляется НАЕС 6 % в соответствии с расчетами;

3.5. после тщательного перемешивания мешки подвешиваются на 45 минут для седиментации;

3.6. по истечении указанного времени медленно по каплям максимально из мешка удаляются эритроциты;

3.7. мешок с оставшейся клеточной взвесью перемешивается и центрифугируется в течение 9 минут при 2000 об/мин. при 9 °С;

3.8. из выделенных эритроцитов берется проба на контроль стерильности;

3.9. после окончания центрифугирования мешок с клетками переносится в ламинарный бокс и при помощи плазмоекстрактора удаляется надосадочная жидкость (плазма);

3.10. отбирается необходимое количество плазмы в стерильную емкость для приготовления криоамораживающей жидкости;

3.11. изготавливается криоамораживающая жидкость, содержащая 20 % диметилсульфоксида, медленно, по каплям;

3.12. с помощью 50 мл шприца клеточная суспензия переносится в пакет для криоаморозки и медленно при постоянном перемешивании на ледяной бане (0 °С) добавляется криоамораживающая жидкость в соотношении 1:1;

3.13. убирается воздух из криомешка шприцом, запаивается магистраль, криопакет маркируется и помещается в кассету для криоаморозки;

3.14. криопакет помещается в автоматический замораживатель;

3.15. после окончания процесса криоаморозки криопакет переносится в биохранилище, в медицинских документах фиксируется его месторасположение.

* Подпункты 3.11–3.15 выполняются при выделении клеток из аутологичного КМ.

Приложение 4
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Алгоритм сепарации ПСКК

1. Оснащение: ламинарный бокс 2-го «А» класса биологической защиты, ламинарные весы, напольная центрифуга, плазмоекстрактор, запаиватель магистралей, микроскоп, автоматические дозаторы, морозильник, автоматический криоамораживатель, биохранилище, жидкий азот, НАЕС 6 %, диметилсульфоксид, средство для дезинфекции поверхностей, стерильные перчатки, шприцы объемом 50 мл и 10 мл.

2. Спецодежда и средства индивидуальной защиты: халат, шапочка, перчатки, маска, криоперчатки, щиток.

3. Последовательность проведения:

3.1. после тщательного перемешивания пакета в пробирку 1 мл берется лейкоконцентрат для определения общего количества клеток;

3.2. подсчитывается общее количество клеток с использованием микроскопа;

3.3. после окончания центрифугирования мешок с клетками переносится в ламинарный бокс, при помощи плазмоекстрактора удаляется надосадочная жидкость (плазма);

3.4. в стерильную емкость для приготовления криоамораживающей жидкости отбирается необходимое количество плазмы;

3.5. готовится криоамораживающая жидкость, содержащая 20 % диметилсульфоксида, медленно, по каплям;

3.6. с помощью шприца объемом 50 мл клеточная суспензия переносится в пакет для криоаморозки, добавляется медленно при постоянном перемешивании на ледяной бане (0 °С) криоамораживающая жидкость в соотношении 1:1;

3.7. убирается воздух из криомешка шприцом, запаивается магистраль, криопакет маркируется и помещается в кассету для криоаморозки;

3.8. криопакет помещается в автоматический замораживатель;

3.9. после окончания процесса криоаморозки криопакет переносится в биохранилище, в медицинских документах фиксируется его месторасположение.

Приложение 5

к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Медицинские показания для проведения врачебных консультаций врачами-специалистами реципиентам ГСК

1. Врач-рентгено-эндоваскулярный хирург – установка центрального венозного катетера.

2. Врач-гастроэнтеролог – для диагностики и лечения вирусного гепатита.

3. Врач-акушер-гинеколог – беременность, метроррагии, меноррагии, врачебная консультация при назначении комбинированных оральных контрацептивов.

4. Врач-дерматовенеролог – кожный синдром.

5. Врач-инфекционист – подозрение на вирусные инфекции.

6. Врач-кардиолог – неконтролируемая артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости.

7. Врач-невролог – острое нарушение мозгового кровообращения, менингит, энцефалит, нейролейкоз.

8. Врач-нейрохирург – острое нарушение мозгового кровообращения, дислокационный синдром.

9. Врач-нефролог – почечная недостаточность.

10. Врач-онколог – подозрение на солидные опухоли.

11. Врач-оториноларинголог – для диагностики и лечения воспалительных заболеваний придаточных пазух носа и среднего уха.

12. Врач-офтальмолог – нарушения зрения, воспалительные заболевания глаза и придатков.

13. Врач-проктолог – анальная трещина, парапроктит.

14. Врач-психиатр-нарколог – психозы.

15. Психолог – депрессия, анорексия, иное.

16. Врач-анестезиолог-реаниматолог – лечение тяжелого сепсиса, септического шока, синдрома острого легочного повреждения при синдроме дифференцировки и терминальных состояний, установка центральных венозных катетеров.

17. Врач-ревматолог – синдром Свита.

18. Врач-торакальный хирург – экссудативный плеврит, пневмоторакс, зигомикоз легких.

19. Врач-трансфузиолог – для подбора трансфузионных сред при положительном непрямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере.

20. Врач-уролог – инфекционно-воспалительные заболевания мочевыделительной системы.

21. Врач-фтизиатр – подозрение на туберкулез.

22. Врач-хирург – хирургические осложнения (инфекционные, геморрагические).

23. Врач-челюстно-лицевой хирург – инфекционно-воспалительные заболевания зубочелюстной системы.

Приложение 6

к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Миелоаблативные режимы кондиционирования (стандартные)

№ п/п	Режим (международная аббревиатура)	Лекарственный препарат/лучевая терапия	Форма выпуска	Суточная доза; разовая доза	Общая доза	Способ и кратность введения	Дни до ТГСК
1	Bu/Cy120	Бусульфан	таблетки 2 мг	4 мг/кг; 1 мг/кг	16 мг/кг	перорально через 6 часов	7, 6, 5, 4
		Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	60 мг/кг; 60 мг/кг	120 мг/кг	внутривенно за 1 час	3, 2
2	Bu/Cy200	Бусульфан	таблетки 2 мг	4 мг/кг; 1 мг/кг	16 мг/кг	перорально через 6 часов	9, 8, 7, 6
		Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	50 мг/кг; 50 мг/кг	200 мг/кг	внутривенно за 1 час	5, 4, 3, 2
3	Cy/TBI	Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	60 мг/кг; 60 мг/кг	120 мг/кг	внутривенно за 1 час	6, 5
		ГОТ	–	4–4,8 Гр/ея (далее – Гр); 2–2,4 Гр	12–14,4 Гр	2–2,4 Гр 2 раза в день	3, 2, 1
4	TBI/Vp	ГОТ	–	4–5 Гр; 2–2,5 Гр	12–13,2 Гр	2–2,5 Гр 2 раза в день	7, 6, 5, 4,
		Этопозид	раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл	60 мг/кг	60 мг/кг	внутривенно за 2 часа	3
5	Bu/Mel	Бусульфан	порошок для инъекций лиофилизированный 100 мг, 1000 мг	4 мг/кг; 1 мг/кг	16 мг/кг	перорально через 6 часов	5, 4, 3, 2
		Мелфалан	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 50 мг	140 мг/м ² ; 140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 1 час	1
6	AC/TBI	Цитарабин	порошок для инъекций 500 мг	200 мг/м ² ; 100 мг/м ²	800 мг/м ²	внутривенно за 2 часа через 12 часов	5, 4, 3, 2
		ГОТ	–	4 Гр; 2 Гр	12 Гр	2 Гр 2 раза в день	9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1
7	Mel/TBI	Мелфалан	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 50 мг	110– 140 мг/м ² ; 110–140 мг/м ²	110– 140 мг/м ²	внутривенно за 1 час	3
		ГОТ	–	2 Гр; 2 Гр	10–14,85 Гр	1 Гр 2 раза в день	2, 1, 0

8	ГВФ	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	50 мг/м ² ; 50 мг/м ²	150 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	4, 3, 2
		Бусульфан	таблетки 2 мг	3,2 мг/кг; 0,8 мг/кг	9,6 мг/кг	перорально через 6 часов	4, 3, 2
		Гиотепа*	концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг, 15 мг	5 мг/м ² ; 5 мг/м ²	10 мг/м ²	внутривенно за 3 часа	6, 5

* Назначается за счет собственных средств, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством, при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости) по решению врачебного консилиума, а при невозможности его проведения – лечащего врача или лица, его заменяющего, с оформлением записи в медицинских документах.

Приложение 7
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Интенсифицированные миелоаблативные режимы кондиционирования

№ п/п	Режим (международная аббревиатура)	Лекарственный препарат/лучевая терапия	Форма выпуска	Суточная доза; разовая доза	Общая доза	Способ и кратность введения	Дни до ТГСК
1	Вu/Су/Vp	Бусульфан	таблетки 2 мг	4 мг/кг; 1 мг/кг	16 мг/кг	перорально через 6 часов	8, 7, 6, 5
		Этопозид	раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл	30 мг/кг; 30 мг/кг	30 мг/кг	внутривенно за 2 часа	4
		Циклофосфамид	порошок для инъекций лиофилизированный 100 мг, 1000 мг	60 мг/кг; 60 мг/кг	120 мг/кг	внутривенно за 1 час	3, 2
2	Су/Vp/ТВI	Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	60 мг/кг; 60 мг/кг	120 мг/кг	внутривенно за 1 час	6, 5
		Этопозид	раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл	30–60 мг/кг; 30–60 мг/кг	30–60 мг/кг	внутривенно за 2 часа	4
		ГОТ	порошок для инъекций лиофилизированный 100 мг, 1000 мг	4–4,5 Гр; 2–2,25 Гр	12–13,75 Гр	2–2,25 Гр 2 раза в день	3, 2, 1
3	Вu/Су/MeI	Бусульфан	таблетки 2 мг	4 мг/кг; 1 мг/кг	16 мг/кг	перорально через 6 часов	7, 6, 5, 4
		Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	60 мг/кг; 60 мг/кг	120 мг/кг	внутривенно за 1 час	3, 2
		Мелфалан	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 50 мг	140 мг/м ² ; 140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 1 час	1

4	Flu/Bu/TT	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	50 мг/м ² ; 50 мг/м ²	150 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	7, 6, 5
		Бусульфан	таблетки 2 мг	4 мг/кг; 1 мг/кг	8 мг/кг	перорально через 6 часов	5, 4
		Гиотепа*	концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг, 15 мг	5 мг/м ² ; 5 мг/м ²	5 мг/м ²	внутривенно за 3 часа	3

* Назначается за счет собственных средств, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством, при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости) по решению врачебного консилиума, а при невозможности его проведения – лечащего врача или лица, его заменяющего, с оформлением записи в медицинских документах.

Приложение 8
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Режимы со сниженной интенсивностью кондиционирования

№ п/п	Режим (международная аббревиатура)	Лекарственное средство/лучевая терапия	Форма выпуска	Суточная доза; разовая доза	Общая доза	Способ и кратность введения	Дни до ТГСК
1	TBI/Flu	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	30 мг/м ² ; 30 мг/м ²	90 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	4, 3, 2
		ТОТ	–	2 Гр; 2 Гр	2 Гр	2 Гр 1 раз в день	0
2	Flu/Bu/ATG*	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	30 мг/м ² ; 30 мг/м ²	180 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	4, 3, 2
		Бусульфан	таблетки 2 мг	4 мг/кг; 1 мг/кг	8 мг/кг	перорально через 6 часов	6, 5
		АТГ*	концентрат для инфузий 20 мг/мл 5 мл; порошок для инфузий 25 мг	10 мг/кг; 10 мг/кг	40 мг/кг	внутривенно за 8–10 часов	4, 3, 2, 1
3	Flu/Treo/T	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	30 мг/м ² ; 30 мг/м ²	150 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	7, 6, 5, 4, 3
		Треосульфан	порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г	14 г/м ² ; 14 г/м ²	42 г/м ²	внутривенно за 3 часа	6, 5, 4
		Гиотепа**	концентрат для приготовления раствора для инфузий 100 мг, 15 мг	10 мг/м ² ; 5 мг/м ²	10 мг/м ²	внутривенно за 3 часа через 12 часов	2

4	Flu/Treo	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	30 мг/м ² ; 30 мг/м ²	150 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	6, 5, 4, 3, 2
		Треосульфат	порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г	14 г/м ² ; 14 г/м ²	42 г/м ²	внутривенно за 3 часа	6, 5, 4
5	Flu/Treo/Mel	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	30 мг/м ² ; 30 мг/м ²	150 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	7, 6, 5, 4, 3
		Треосульфат	порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г	14 г/м ² ; 14 г/м ²	42 г/м ²	внутривенно за 3 часа	7, 6, 5
		Мелфалан	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 50 мг	140 мг/м ² ; 140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 1 час	2
6	Treo/Cy	Треосульфат	порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г	14 г/м ² ; 14 г/м ²	42 г/м ²	внутривенно за 3 часа	6, 5, 4
		Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	60 мг/кг; 60 мг/кг	120 мг/кг	внутривенно за 1 час	3, 2
7	Flu/Mel	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	30 мг/м ² ; 30 мг/м ²	150 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	7, 6, 5, 4, 3
		Мелфалан	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 50 мг	100 мг/м ² ; 100 мг/м ²	200 мг/м ²	внутривенно за 1 час	3, 2

* АТГ – доза зависит от производителя (бренда) АТГ.

** Назначается за счет собственных средств, средств юридических лиц и иных источников, не запрещенных законодательством, при наличии медицинских показаний (по жизненным показаниям, с учетом индивидуальной непереносимости) по решению врачебного консилиума, а при невозможности его проведения – лечащего врача или лица, его заменяющего, с оформлением записи в медицинских документах.

Приложение 9

к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Режимы кондиционирования при апластической анемии и анемии Фанкони

№ п/п	Режим (международная аббревиатура)	Лекарственное средство	Форма выпуска	Суточная доза; разовая доза	Общая доза	Способ и кратность введения	Дни до ТГСК
1	Cy	Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	50 мг/кг; 50 мг/кг	200 мг/кг	внутривенно за 1 час	5, 4, 3, 2
2	Cy/ATG	Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	50 мг/кг; 50 мг/кг	200 мг/кг	внутривенно за 1 час	5, 4, 3, 2

		АТГ*	концентрат для инфузий 20 мг/мл 5 мл; порошок для инфузий 25 мг	30 мг/кг; 30 мг/кг	90 мг/кг	внутривенно за 8–10 часов	5, 4, 3
3	Cy/Fluda/ATG* (1)	Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	60 мг/кг; 60 мг/кг	120 мг/кг	внутривенно за 1 час	7, 6
		Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	25 мг/м ² ; 25 мг/м ²	120 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	5, 4, 3, 2
		АТГ*	концентрат для инфузий 20 мг/мл 5 мл; порошок для инфузий 25 мг	30 мг/кг; 30 мг/кг	90 мг/кг	внутривенно за 8–10 часов	4, 3, 2
4	Cy/Fluda/ATG* (2)	циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	25 мг/кг; 25 мг/кг	100 мг/кг	внутривенно за 1 час	5, 4, 3, 2
		Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	25 мг/кг; 25 мг/кг	100 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	5, 4, 3, 2
		АТГ лошадиный*	концентрат для инфузий 20 мг/мл 5 мл; порошок для инфузий 25 мг	25 мг/кг; 25 мг/кг	100 мг/м ²	внутривенно за 8–10 часов	4, 3, 2, 1
5	Fluda/Bu/Cy/ATG*	Флударабин	порошок для инъекций лиофилизированный 50 мг	25 мг/м ² ; 25 мг/м ²	100 мг/м ²	внутривенно за 30 минут	5, 4, 3, 2
		Бусульфан	таблетки 2 мг	1,5 мг/кг; 0,375 мг/кг	6 мг/кг	перорально через 6 часов	9, 8, 7, 6
		Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	10 мг/кг; 10 мг/кг	40 мг/кг	внутривенно за 1 час	5, 4, 3, 2
		АТГ*	концентрат для инфузий 20 мг/мл 5 мл; порошок для инфузий 25 мг	1,5 мг/кг; 1,5 мг/кг	6 мг/кг	внутривенно за 8–10 часов	4, 3, 2, 1

* АТГ – доза зависит от производителя (бренда) АТГ.

Приложение 10
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Режимы кондиционирования при солидных опухолях и хроническом лимфолейкозе

№ п/п	Режим (международная аббревиатура)	Лекарственное средство	Форма выпуска и доза	Суточная доза; разовая доза	Общая доза	Способ и кратность введения	Дни до ТГСК
1	ВЕАМ	Кармустин	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 100 мг	300 мг/м ² ; 300 мг/м ²	300 мг/м ²	внутривенно за 2 часа	6

		Этопозид	раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл	150–200 мг/кг; 150–200 мг/кг	400–800 мг/кг	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2
		Цитозин арабинозид	порошок для инъекций лиофилизированный 100 мг, 1000 мг	200–400 мг/м ² ; 200–400 мг/м ²	800–1600 мг/м ²	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2
		Мелфалан	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 50 мг	140 мг/м ² ; 140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 1 час	1
2	LEAM	Ломустин	капсулы 40 мг	200 мг/м ² ; 200 мг/м ²	200 мг/м ²	перорально	6
		Этопозид	раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл	150–200 мг/кг; 150–200 мг/кг	400–800 мг/кг	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2
		Цитозин арабинозид	порошок для инъекций лиофилизированный 100 мг, 1000 мг	200–400 мг/м ² ; 200–400 мг/м ²	800–1600 мг/м ²	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2
		Мелфалан	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 50 мг	140 мг/м ² ; 140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 1 час	1
3	BEAC	Кармустин	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 100 мг	300 мг/м ² ; 300 мг/м ²	300 мг/м ²	внутривенно за 2 часа	6
		Этопозид	раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл	150–200 мг/кг; 150–200 мг/кг	400–800 мг/кг	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2
		Цитозин арабинозид	порошок для инъекций лиофилизированный 100 мг, 1000 мг	200–400 мг/м ² ; 200–400 мг/м ²	800–1600 мг/м ²	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2
		Циклофосфамид	порошок для инъекций 500 мг	60 мг/кг; 60 мг/кг	120 мг/кг	внутривенно за 1 час	3, 2
4	BeEAM	Бендамустин	порошок для инфузий 25 мг; порошок для инфузий 100 мг	200 мг/м ² ; 200 мг/м ²	400 мг/м ²	внутривенно за 1 час	7, 6
		Этопозид	раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл	150–200 мг/кг; 150–200 мг/кг	400–800 мг/кг	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2
		Цитозин арабинозид	порошок для инъекций лиофилизированный 100 мг, 1000 мг	200–400 мг/м ² ; 200–400 мг/м ²	800–1600 мг/м ²	внутривенно за 2 часа	5, 4, 3, 2
		Мелфалан	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 50 мг	140 мг/м ² ; 140 мг/м ²	140 мг/м ²	внутривенно за 1 час	1

5	CBV	Кармустин	порошок для инъекций лиофилизированный, в комплекте с растворителем, 100 мг	100–200 мг/м ² ; 100–200 мг/м ²	300–600 мг/м ²	внутривенно за 2 часа	8, 7, 6
		Этопозид	раствор для инъекций 20 мг/мл 5 мл	250–800 мг/кг; 250–800 мг/кг	750– 2400 мг/кг	внутривенно за 2 часа	8, 7, 6
		Циклофосфамид	порошок для инъекций лиофилизированный 100 мг, 1000 мг	1,2–1,8 м ² ; 1,2–1,8 м ²	4,8–7,2 м ²	внутривенно за 1 час	5, 4, 3, 2

Приложение 11
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Алгоритм выбора трансфузионной среды при несовместимости в системе АВ0

№ п/п	Несовместимость пары «донор-реципиент» в системе АВ0	Группа крови реципиента	Группа крови донор	Эритроциты	Тромбоциты и плазма
1	Большая	0	A	0	A, AB
		0	B	0	B, AB
		0	AB	0	AB
		A	AB	A, 0	AB
		B	AB	B, 0	AB
2	Малая	A	0	0	A, AB
		B	0	0	B, AB
		AB	0	0	AB
		AB	A	A, 0	AB
		AB	B	B, 0	AB
3	Большая с малой	A	B	0	AB
		B	A	0	AB

Приложение 12
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Классификация острой и хронической РТПХ

№ п/п	Категории РТПХ	Манифестация симптомов – срок после ТГСК	Наличие признаков острой РТПХ	Наличие признаков хронической РТПХ
1	Классическая острая РТПХ	≤100 дней или менее	Да	Нет
2	Персистирующая, возобновляющаяся либо поздняя острая РТПХ	>100 дней	Да	Нет
3	Хроническая РТПХ	Нет временных ограничений	Нет	Да
4	Синдром перекреста острой и хронической РТПХ	Нет временных ограничений	Да	Да

Приложение 13
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Система органного стадирования острой РТПХ

№ п/п	Стадия	Пораженный орган		
		Кожа	Печень (билирубин)	ЖКТ
1	+	Макуло-папулезная сыпь <25 % поверхности тела	34–50 ммоль/л	Диарея >500 мл
2	++	Макуло-папулезная сыпь 25–50 % поверхности тела	51–102 ммоль/л	Диарея >1000 мл
3	+++	Генерализованная эритродермия	103–255 ммоль/л	Диарея >1500 мл
4	++++	Генерализованная эритродермия с буллезными образованиями и десквамацией эпителия	>255 ммоль/л	Сильная боль в животе с или без непроходимости

Приложение 14
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Клиническая классификация стадий острой РТПХ

№ п/п	Стадия РТПХ	Степень поражения		
		Кожа	Печень	Желудочно-кишечный тракт
1	I – легкая	1–2	0	0
2	II – умеренная	1–3	1	1
3	III – тяжелая	2–3	2–3	2–3
4	IV – угрожающая жизни	2–4	2–4	2–4

Приложение 15
к клиническому протоколу
«Трансплантация гемопоэтических
стволовых клеток
(взрослое население)»

Режимы дозирования антимикробных лекарственных препаратов

№ п/п	Международное непатентованное наименование лекарственного препарата	Форма выпуска и доза	Режим дозирования
1	Меропенем	порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 500 и 1000 мг	по 2,0 г каждые 8 часов в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно в виде продленных 3-х часовых инфузий
2	Имипенем/Циластатин	порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг/500 мг	по 1,0 г (по имипенему) каждые 6–8 часов в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно в виде продленных 3-х часовых инфузий
3	Дорипенем	порошок для инфузий 500 мг	по 0,5–1,0 г каждые 8 часов внутривенно капельно в виде продленных 4-часовых инфузий

4	Колистин	порошок для инъекций и ингаляций 2 млн МЕ	расчет загрузочной дозы (далее – ЗД): ЗД (млн. МЕ) = масса тела (кг)/7,5; максимальная ЗД – до 12 млн. МЕ; через 24 часа – поддерживающая доза (далее – ПД) в 2–3 введения в сутки; ПД (млн МЕ) = (клиренс креатинина (мл/мин)/10) + 2
5	Пиперациллин/ газобактам	порошок для инъекций внутривенных лиофилизированный 4000 мг/500 мг	по 4,5 г (0,5 по тазобактаму) каждые 8 часов внутривенно капельно в виде продленных 4-х часовых инфузий
6	Цефоперазон/сульбактам	порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1,0 г/1,0 г	по 4,0 г (2,0/2,0) каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 60 минут
7	Цефтазидим	порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1,0 г и 2,0 г	ЗД 2,0 г, затем непрерывная внутривенная инфузия 6,0 г в течение 24 часов
8	Цефепим	порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 500 мг и 1000 мг	по 2,0 г каждые 8 часов внутривенно капельно в виде продленных 3-х часовых инфузий
9	Моксифлоксацин	раствор для инфузий 400 мг/250 мл	по 400 мг каждые 24 часа внутривенно капельно в течение 60 минут
10	Амикацин	раствор для внутривенного и внутримышечного введения 250 мг/мл, 2 мл, 4 мл	20 мг/кг/сутки каждые 24 часа внутривенно капельно в течение 60 минут
11	Гентамицин	раствор для внутривенного и внутримышечного введения 40 мг/мл, 2 мл	7 мг/кг/сут. каждые 24 часа внутривенно капельно в течение 60 минут
12	Клиндамицин	раствор для инъекций 150 мг/мл, 2 мл	0,9 г каждые 8 часов внутривенно капельно
13	Ванкомицин	порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 500 мг и 1000 мг	по 1,0 г через каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 60 минут
14	Линезолид	раствор для инфузий 2 мг/мл, 100 мл, 200 мл и 300 мл	по 600 мг каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 60–120 минут
15	Тейкопланин	порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 200 мг и 400 мг	по 400 мг каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 30 минут – первые 3 дня, затем по 400 мг внутривенно капельно каждые 24 часа
16	Даптомицин	порошок для инфузий лиофилизированный 500 мг	по 6 мг/кг/сутки в одно введение внутривенно капельно в течение 30 минут
17	Тигециклин	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг	ЗД 100 мг внутривенно, затем по 50 мг каждые 12 часов внутривенно капельно в течение 30–60 минут