

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «29» ноября 2016 года
Протокол № 16

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

АПЛАСТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ У ДЕТЕЙ

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	1
Дата разработки протокола	1
Пользователи протокола	1
Категория пациентов	1
Шкала уровня доказательности	2
Определение	2
Классификация	3
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	4
Показания для госпитализации	14
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	14
Диагностика и лечение на стационарном уровне	14
Медицинская реабилитация	30
Паллиативная помощь	30
Сокращения, используемые в протоколе	30
Список разработчиков протокола	31
Конфликт интересов	31
Список рецензентов	31
Список использованной литературы	32

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
D 61.1	Медикаментозная апластическая анемия	–	–
D 61.3	Идиопатическая анемия	–	–
D 61.9	Апластическая анемия неуточненная	–	–

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2016 год.

4. Пользователи протокола: ВОП, педиатры, онкологи/гематологи.

5. Категория пациентов: дети.

6. Шкала уровня доказательности:

А	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
В	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
С	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
Д	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

7. Определение: Приобретенная апластическая анемия – заболевание, характеризующееся различной тяжести панцитопенией (редко - бицитопенией), не имеющей тенденции к спонтанному восстановлению, при сниженной клеточности

костного мозга и отсутствии цитологических, цитогенетических и молекулярно-генетических признаков острого лейкоза, миелодиспластического синдрома/миелофиброза, а также гепатоспленомегалии и массивной лимфаденопатии [5].

8. Классификация:

Классификация приобретенных трехростковых аплазий по этиологическому принципу [5]	
1.	Идиопатические апластические анемии
2.	Вторичные апластические анемии:
а)	радиация.
б)	Лекарства и токсины: <ul style="list-style-type: none"> • вызывающие дозозависимую АА; • вызывающие идиосинкратическую АА.
в)	Поствирусные: <ul style="list-style-type: none"> • гепатит; • вирус Эпштейна-Барр; • вирус иммунодефицита человека; • парвовирус В19 у пациентов с иммунодефицитом.
г)	На фоне иммунных заболеваний: <ul style="list-style-type: none"> • гипогаммаглобулинемия (ОВИН, синдром Ниймеген, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром); • болезнь «трансплантат-против-хозяина»; • эозинофильный фасциит; • тимомы и карциномы тимуса.

Классификация АА по тяжести [2,3]:

В зависимости от степени снижения показателей крови выделяют следующие формы приобретенной апластической анемии	
Сверхтяжелая	Клеточность костного мозга по данным трепанобиопсии <25% (или клеточность >25% но <50% при содержании миелоидных элементов (т.е. исключая лимфоциты и плазмоциты) <30%) и 2 или более из следующих показателей: <ul style="list-style-type: none"> • нейтрофилы <0,2 x10⁹/л; • тромбоциты < 20 x10⁹/л; • скорректированный ретикулоцитоз <1% (менее 40 000/мкл).
Тяжелая	Клеточность костного мозга по данным трепанобиопсии <25% (или клеточность 25%-50% при содержании миелоидных элементов (т.е. исключая лимфоциты и плазмоциты) костного мозга <30% и 2 или более из следующих показателей: <ul style="list-style-type: none"> • нейтрофилы >0,2 x10⁹/л, но <0,5 x10⁹/л; • тромбоциты < 20 x10⁹/л /мкл;

	<ul style="list-style-type: none"> • скорригированный ретикулоцитоз <1% (или менее 40 000/мкл при автоматизированном подсчете).
Нетяжелая (средней тяжести)	<p>Все остальные случаи, не соответствующие критериям тяжелой и сверхтяжелой АА классифицируются как нетяжелая (среднетяжелая) АА.</p> <p>При наличии необходимости в регулярных трансфузиях эритроцитарной массы или тромбоконцентрата или только тромбоконцентрата АА не может считаться нетяжелой</p>

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

NB! Критерии диагноза [5]:

Диагноз приобретенной АА ставится на основании следующих признаков:

- стойкое более двух недель – снижение показателей минимум двух из трех линий периферической крови:
 - тромбоциты менее $140 \times 10^9/\text{л}$;
 - гранулоциты менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (для детей младше 5 лет - менее $1 \times 10^9/\text{л}$);
 - гемоглобин менее 110 г/л.
- отсутствие в пунктатах костного мозга лейкемических клеток острого лимфобластного/острого миелобластного лейкоза/других опухолевых клеток (нейробластома, рабдомиосаркома, лимфома);
- снижение клеточности костного мозга менее 50% по данным трепанобиопсии или нормальной клеточности при ее лимфоцитарном составе; в отсутствие лейкемических или других опухолевых клеток;
- отсутствие в пунктатах костного мозга явных признаков гипопластического миелодиспластического синдрома – трехлинейной дисплазии, микромегакариоцитов и отсутствия цитогенетических нарушений, характерных для миелодиспластического синдрома.

1) Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез:

Жалобы связанные с развитием анемии:

- повышенная утомляемость;
- слабость;
- головокружение;
- шум в ушах;
- плохая переносимость душных помещений;
- приступы учащения сердцебиения;
- бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек;
- боли в костях, суставах;
- наличие отеков в суставах конечности;
- лихорадка неясной этиологии.

Анамнеза:

- частые инфекционные осложнения (язвенно-некротическая ангина, афтозный стоматит, отит, панариций, постинфекционные абсцессы);

- перенесенный острый гепатит неустановленной этиологии в интервале 6 месяцев до заболевания;
- контакт с растворителями, лаками, красками;
- гематологические заболевания в семье.

Физикальное обследование[5]:

Общий осмотр:

- аномалии строения лица – треугольное лицо, маленькие глаза, эпикант, мелкие черты лица, микроцефалия и конечностей аномалии 1-го пальца кистей, форму tenar, шестипалость, синдактилия, клинодактилия;
- наличие особенностей пигментация кожи – пятна цвета «кофе с молоком», ретикулярная гиперпигментация;
- признаки геморрагического синдрома кожи, слизистые полости рта, конъюнктивы глаз;
- наличие дистрофии ногтей, особенно на пальцах ног;
- цвет и строение волос – преждевременное поседение, поредение, ломкость, тонкость;
- наличие лейкоплакии слизистых рта;

Лабораторные исследования [2,5,20,21]:

- общий анализ крови – анемия, тромбоцитопения, лейкопения, ускорение СОЭ, в лейкоцитарной формуле нейтропения, лимфоцитоз, ретикулоцитопения;
- морфологическое исследование костного мозга – резкое сокращение всех трех ростков кроветворения, жировое перерождение костного мозга. Методика проведения согласно Приложение 1, настоящего КП.
- биохимический анализ крови – нормальные показатели уровня мочевины, креатинина, общего билирубина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, щелочной фосфатазы, декстрозы, К⁺, Na⁺, Ca⁺⁺; для исключения цитолиза, почечной недостаточности, гемолиза.
- мониторинг концентрации Циклоспорина А и мониторинг побочных эффектов терапии.
- HLA-типирование пациента, сиблингов и родителей (серологическое/молекулярное) – для поиска доноров в случаях тяжёлой/сверхтяжёлой формы апластической анемии.
- серологическое исследование маркеров гепатитов гепатитов А,С,В,Д – при наличии HBsAg;
 - Исследование уровня витамина В12 и фолиевой кислоты для исключения мегалобластной анемии, которая может проявляться выраженной панцитопенией.
 - Исследование уровня ферритина и сывороточного железа для диагностики вторичного гемосидероза. Перегрузка железом является важным фактором плохого прогноза при апластической анемии.

Инструментальная диагностика: нет.

2) Диагностический алгоритм:



3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [5]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Острый лимфобластный/миелобластный лейкоз	анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Исследование миелограммы и трепанобиопсия костного мозга	Особенности трепанобиоптата и костного мозга: глубокая панцитопения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Резкое сокращение всех трех ростков кроветворения, жировое перерождение костного мозга, отсутствие бластов.
Мегалобластная анемия	снижается количество эритроцитов и гемоглобина, наблюдаются лейкопения и тромбоцитопения. Кроме того, при обоих типах анемий может развиваться гемолитический синдром.	Исследование периферической и венозной крови, исследование миелограммы	При АА не бывает гиперхромной анемии с макроцитозом эритроцитов; Нет гиперсегментированных нейтрофилов в периферической крови и костном мозге; особенности миелограммы (наличие редукции красного кроветворного ростка, а не гиперплазия мегалобластов). Нет поражения нервной системы.
Миелодиспластический синдром	анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации.	Исследование миелограммы	Резкое сокращение всех трех ростков кроветворения, жировое перерождение костного мозга. Не характерен дизэритропоэтический эритропоэз.
Болезнь Маркиафавы-Микели (пароксизмальная)	анемический, геморрагический синдромы, симптомы	Исследование периферической и венозной крови,	При АА нет гемосидеринурии и гемоглобинурии, а также высокого уровня свободного гемоглобина в плазме. Не характерны тромбозы периферических

ночная гемоглобинурия)	интоксикации. При обоих типах анемий может развиваться гемолитический синдром.	миелограммы, общего анализа мочи	сосудов конечностей, почек и других локализаций. Не характерен ретикулоцитоз. Пробы Хема и Гартмана отрицательные. В миелограмме резкое сокращение всех трех ростков кроветворения, жировое перерождение костного мозга.
Парциальная красноклеточная гипопластическая анемия	Анемический синдром, симптомы интоксикации.	Исследование периферической и венозной крови, миелограммы, общего анализа мочи, иммунофенотипирование периферической крови на ПНГ клон.	Наличие геморрагического синдрома. В миелограмме сокращение всех трех ростков кроветворения, жировое перерождение костного мозга. Отрицательный ПНГ-клон.
Агранулоцитоз	анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Анамнез. Исследование периферической и венозной крови, миелограммы.	Острое септическое состояние с гектической лихорадкой бывает редко. Количество эритроцитов и содержание гемоглобина в периферической крови резко снижены с начала заболевания. Тромбоциты резко снижены с начала заболевания. Лейкопения, полное или почти полное отсутствие гранулоцитов. В миелограмме резкое сокращение всех трех ростков кроветворения, жировое перерождение костного мозга.
Системные заболевания соединительной ткани (системной красной волчанке, ревматоидном артрите и др.)	Панцитопения, симптомы интоксикации.	Анамнез. Исследование периферической и венозной крови, миелограммы.	В миелограмме и при трепанобиопсии резкое сокращение всех трех ростков кроветворения, жировое перерождение костного мозга.

Хронический гепатит и цирроз печени	анемический, геморрагический синдрома, симптомы интоксикации	Анамнез. Исследование периферической и венозной крови, миелограммы, ИФА и ПЦР на вирус гепатитов В и С	Не характерны значительные нарушения показателей функционального состояния печени, увеличение печени и селезенки. Особенности трепанобиоптата и костного мозга: глубокая панцитопения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Резкое сокращение всех трех ростков кроветворения, жировое перерождение костного мозга.
Эндокринные заболевания, при гипопитуитаризме, гипотиреозе.	анемический, синдрома, симптомы интоксикации.	Анамнез. Исследование периферической и венозной крови, миелограммы, трепанобиопсии, Анализ на гормоны щитовидной железы.	Нет клиники гипотиреоза. Особенности трепанобиоптата и костного мозга: глубокая панцитопения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения). Резкое сокращение всех трех ростков кроветворения, жировое перерождение костного мозга.
Синдром Гиперспленизма причины которого разнообразны (инфекции, паразитарные болезни, болезнь Гоше, болезнь Нимана-Пика)	Синдром панцитопении, симптомы интоксикации.	Анамнез. Исследование периферической и венозной крови, миелограммы, трепанобиопсии, кровь на сухую каплю. ИФА на гельминты. УЗИ органов брюшной полости. Исследование кала.	Нехарактерна спленомегалия. Резкое сокращение всех трех ростков кроветворения, жировое перерождение костного мозга.

Анемия Фанкони	анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Анамнез. Исследование периферической и венозной крови, миелограммы, цитогенетический анализ. Анализ на гормоны. Проведение пробы на гиперчувствительность лимфоцитов периферической крови с диэпоксибутаном.	Не характерна пигментация кожи, врожденных аномалии костной системы, внутренних органов. Отрицательный анализ с диэпоксибутаном.
Анемии при злокачественных заболеваниях	анемический, геморрагический синдромы, симптомы интоксикации	Исследование миелограммы	Отсутствие специфических раковых клеток и резкое сокращение всех трех ростков кроветворения.

4) Тактика лечения [2, 5]:

На амбулаторном уровне лечение сводится к проведению посиндромальной терапии, которое зависит от выраженности анемического и геморрагического синдрома.

Немедикаментозное лечение:

- режим и диета по тяжести состояния пациента.

Медикаментозное лечение

После установления диагно

Согласно принципам ИВБДВ [19]:

- при инфекционном осложнении – адекватная антибактериальная, противогрибковая терапия (УД-В) [2, 5].

Алгоритм действий при неотложных ситуациях:

Схема – 1. Алгоритм действий при неотложных ситуациях [19]:



Другие виды лечения: нет.

Показания для консультации специалистов:

- консультация гематолога/онколога – для верификации диагноза;
- консультация других узких специалистов – по показаниям.

Профилактические мероприятия:

- мероприятия по предупреждению воздействия на организм внешних факторов (соблюдение техники безопасности с источниками ионизирующего излучения, красителями, контроль за применением лекарственных препаратов).
- профилактика осложнений.

Мониторинг состояния пациента:

- диспансерный учет по месту проживания;
- наблюдение и лечение у специалистов по показаниям.
- контроль основных витальных функций;
- контроль показателей гемограммы (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты).

1) Индикаторы эффективности лечения:

- стабильные показатели гемограммы (гемоглобин > 80 г/л, тромбоциты $\geq 30 \times 10^9$ /л);
- стабильная гемодинамика;
- отсутствие кровотечения.

9. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

10.1 Показания для плановой госпитализации:

- подозрение или наличие апластической анемии
- проведение терапии АТГ;
- аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;
- контрольное обследование и коррекция лечения.

10.2 Показания для экстренной госпитализации:

- впервые выявленная АА;
- фебрильная нейтропения;
- геморрагический синдром.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

1) Диагностические мероприятия:

- сбор жалоб и анамнеза.

2) Медикаментозное лечение:

- симптоматическая терапия.

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

1) **Диагностические критерии на стационарном уровне:** смотреть пункт 9, подпункт 1.

Инструментальные исследования: смотреть пункт 9, подпункт 1.

2) **Диагностический алгоритм:** смотреть пункт 9, подпункт 2.

3) Перечень основных диагностических мероприятий:

- общий анализ крови с подсчетом лейкоформулы, тромбоцитов и ретикулоцитов;
- морфологическое исследование костного мозга – резкое сокращение всех трех ростков кроветворения, жировое перерождение костного мозга. Методика проведения согласно Приложению №1, настоящего КП.

- трепанобиопсия костного мозга – гистологическое исследование костной ткани (приложение №1, настоящего КП);
- биохимический анализ крови – мочевины, креатинина, ЛДГ, ЩФ, ГГТП, электролиты, общий и прямой билирубин, АЛТ, АСТ, декстроза, СРБ;
- цитогенетическое исследование костного мозга;
- уровень витамина В12 и фолиевой кислоты.
- сывороточное железо и ферритин;
- HLA-типирование пациентов и сибсов;
- определение группы крови с определением фенотипа.
- ИФА на маркеры вирусных гепатитов;
- ИФА на маркеры на ВИЧ;
- коагулограмма;
- ОАМ;
- рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях;

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- вирусологические исследования – гепатит В и С, вирус Эбштейна-Барр, вирус иммунодефицита человека, цитомегаловирус, вирус простого герпеса;
- бактериологические исследования на флору крови, моча, фекалии, мазки из зева, носа, глаз;
- исследование гемосидерина в моче при выявлении дефицита GPI-якорных протеинов;
- иммунофенотипирование лейкоцитов периферической крови с определением уровня экспрессии ПНГ-ассоциированных маркеров;
- тест ломкости хромосом для исключения анемии Фанкони;
- проведение пробы на гиперчувствительность лимфоцитов периферической крови с диэпоксибутаном;
- FISH (исключение 5q- и 7-); анализ мутации генов DKC1, TERC, TERT для исключения врожденного дискератоза при клинических признаках/потере ответа на иммуносупрессивную терапию. Определение кариотипа.
- исследование кислотно-основного состояния – для определения метаболических и респираторных нарушений;
- проба на галактоманнан.
- исследование крови на прокальцитонин;
- микробиологическое исследование крови с определением чувствительности к антибиотикам;
- исследование гормонов щитовидной железы;
- ПЦР/ИФА на вирусные инфекции (вирусные гепатиты, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, вирус Varicella/Zoster);
- Иммуногистохимическое исследование биоптата (гребень подвздошной кости);
- квантифероновый тест.
- ЭКГ; ЭХОКГ – для исключения сопутствующей патологии;
- рентгенография костей и суставов – по показаниям;
- УЗИ органов брюшной полости и почек;

- КТ грудной клетки для исключения Аспергиллёза;
- реоэнцефалография;
- КТ брюшной полости и суставов;
- МРТ/КТ головного мозга по показаниям (в целях исключения острого нарушения мозгового кровообращения);
- УЗИ щитовидной железы;
- УЗИ органов малого таза, УЗИ плевральных полостей;

5) Тактика лечения:

Основным видом тактики лечения при АА заключается применение иммуносупрессивной терапии, а также проведение ТГСК при тяжелой степени АА.

Немедикаментозное лечение:

Режим: общеохранительный.

NB! запрет на взятие анализов крови из пальца и внутримышечные инъекции;

Диета: стол №11, №15.

NB! нейтропеническим пациентам не рекомендуется соблюдать определенную диету (УД-В). В настоящее время данных, которые подтверждают эффективность так называемой «нейтропенической диеты» нет [24-26].

Медикаментозное лечение:

Терапевтическая стратификация проводится на основании наличия в семье HLA-совместимого донора, соответственно HLA-типирование выполняется всем пациентам, имеющим сиблингов, сразу после установления диагноза АА [5].

При отсутствии HLA-совместимого донора всем пациентам, независимо от тяжести заболевания, показано проведение комбинированной иммуносупрессивной терапии антитимоцитарным глобулином* (УД-А) и циклоспорином А (УД-А).

Общий план иммуносупрессивной терапии [5]:



- антитимоцитарный глобулин лошадиный* – вводится в течение 4-х дней по 40 мг/кг на введение (курсовая доза 160 мг/кг) (УД-А);

- кроличий АТГ* в дозе 3,5 мг/кг/сут в течение 5 дней в сочетании с ЦСА может быть использован в качестве первой линии терапии только при отсутствии лошадиного и является основным препаратом второй линии лечения (УД-А). Лошадиный АТГ* или кроличий АТГ вводится в условиях стационара, желательно односторонней палаты внутривенно капельно на 1000-1500 мл раствора хлорида натрия 0,9% в течение 12 часов пять последовательных дней;
- циклоспорин А назначается в стартовой дозе 4-5 мг/кг внутрь на 2 приема на следующий день после окончания курса антитимоцитарного глобулина*, в остальных случаях применение данного препарата смотрите (УД-А) [2,5]. Целевой уровень препарата от 200 до 400 нг/мл. Пролонгирование терапии циклопорином с 6 месяцев до двух лет не предупреждает рецидив заболевания, но пролонгирует ремиссию [22].
- метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг сут в/в или внутрь, разделенной на 3 приема назначается с 1 до 14 дня от начала введения антитимоцитарного глобулина*. Первое введение метилпреднизолона начинается за 1 час до начала инфузии антитимоцитарного глобулина*. В случае развития признаков сывороточной болезни доза метилпреднизолона может повышаться до 2 мг/кг в сутки, но в целом, подобное повышение не рекомендуется, поскольку сывороточная болезнь чаще всего является самоограниченным синдромом, длящимся в среднем 4-7 дней (УД D), [5].
- гранулоцитарный колониестимулирующий фактор – показан при наличии клинически или микробиологически доказанной инфекции (УД B), [5]. Разовая доза гранулоцитарного колониестимулирующего фактора составляет 5 мкг/кг подкожно. Препарат вводится ежедневно до достижения уровня гранулоцитов выше $5 \times 10^9/\text{л}$, переходят на введение через день, при сохранении адекватного гранулоцитарного ответа.

Трансфузионная терапия [2, 5].

NB! Все клеточные компоненты крови – эритроцитная масса, тромбоконцентрат, гранулоцитарная взвесь, должны быть облучены в дозе 25 Грей.

Эритроцитарная масса/взвесь (УД-D):

Показания:

- при хронических анемиях, симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, *de novo* депрессией или элевацией ST);
- уровень гемоглобина менее 30 г/л.

NB! Трансфузии эритроцитной массы больным апластической анемией должны осуществляться при динамическом контроле за показателями обмена железа.

Концентрат тромбоцитов (УД- D):

Показание:

- при снижении уровня тромбоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$

NB! Проводится трансфузия аферезных тромбоцитов с целью поддержания их уровня не ниже $30-50 \times 10^9/\text{л}$ в особенности в первые 10 дней курса антитимоцитарного глобулина* незадолго до начала инфузии последнего.

NB! В дальнейшем тромбовзвесь переливается для поддержания тромбоцитов на уровне $>20 \times 10^9/\text{л}$. При наличии угрожающего геморрагического синдрома тромбовзвесь переливается независимо от числа тромбоцитов.

Свежезамороженная плазма (УД-D):

Показания:

- кровотечения/перед проведением инвазивных вмешательств;
- пациенты с $\text{MHO} \geq 2.0$ (при нейрохирургических вмешательствах ≥ 1.5).

Хелаторная терапия с использованием Дефероксамина (после регистрации в РК) Деферазирокса (УД-В) [5]:

Показание:

- перегрузка организма железом в результате множественных гемотрансфузий.

Профилактика и лечение инфекций:

Пациенты АА получают профилактику инвазивных микозов по показаниям до повышения гранулоцитов выше $500/\text{мкл}$, (УД – В) [5].

Критерии гематологического ответа на терапию:

Все виды гематологического ответа предполагают независимость от трансфузий эритроцитной массы и тромбовзвеси.

Полный гематологический ответ: достижение всех трех показателей:

$\text{Hb} > 110 \text{ г/л}$, гранулоциты $>1500/\text{мкл}$ и тромбоциты $>150000/\text{мкл}$.

Частичный гематологический ответ:

$\text{Hb} > 90-110 \text{ г/л}$, гранулоциты на $500/\text{мкл}$ выше, чем на момент диагностики и тромбоциты $>30000/\text{мкл}$.

Повторный курс АТГ (лошадиного/кроличьего):

Показание:

- отсутствии частичного гематологического ответа через +100 дней от проведения первого курса АТГ [5].

Противопоказания:

- тяжелые соматические заболевания;
- сопровождающиеся сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, дыхательной недостаточностью.

NB! При отсутствии минимального гематологического ответа через +100 дней от проведения первого курса АТГ пациент должен быть направлен на консультацию в центр, в котором выполняются аллогенные трансплантации гемопоэтических клеток от неродственного донора для консультации и решения вопроса о необходимости и сроках проведения процедуры (УД – В) [5].

Лабораторный и инструментальный мониторинг при проведении иммуносупрессивной терапии [5].

- клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов;
- биохимический анализ крови в первые 4 недели терапии – еженедельно, далее 1 раз в 2-4 недели;

- мониторинг концентрации циклоспорина А проводится не реже одного раза в 2-4 недели;
- исследование костного мозга выполняется при отсутствии гематологического ответа в течение 12 месяцев от проведения первого курса антитимоцитарного глобулина*, при утрате достигнутого гематологического ответа и при появлении лейкемических клеток в гемограмме;
- инструментальные исследования проводятся при наличии клинических показаний.

Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:

Трансплантация гемопоэтических клеток (УД – В) [5, 27-30]. Методика проведения смотрите приложение №1.

Показание:

- тяжёлая и сверхтяжёлая форма апластической анемии.

Противопоказание:

- тяжелые соматические заболевания, сопровождающиеся сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, дыхательной недостаточностью.

Принципы лечения инфекций у реципиентов трансплантации гемопоэтических клеток:

- при развитии лихорадки неясной этиологии назначается стандартная антибактериальная терапия, базирующаяся на β -лактамом антибиотике с выраженной активностью против Грам (-) бактерий, в т.ч. синегнойной палочки: цефепим, или пиперациллин/тазобактам (УД – В) [5-10];
- при «неосложненной» лихорадке неясной этиологии (хорошее самочувствие, нормотензия, отсутствие органной дисфункции, отсутствие тахикардии при нормализации температуры под влиянием антипиретиков или несоответствие температуры и частоты сердечных сокращений) возможна монотерапия β -лактамом (УД – В) [5-10];
- при наличии ознобов, плохого самочувствия, некротического поражения полости рта, выраженной тахикардии, любой органной дисфункции или гипотензии назначается комбинированная антибактериальная терапия либо двумя (β -лактамом + ванкомицин) либо тремя препаратами (β -лактамом + амикацин + ванкомицин) (УД – В) [5-10];
- при идентификации возбудителя коррекция антимикробной терапии в зависимости от чувствительности;
- при сохранении лихорадки в течение 72-96 часов производится смена бета-лактама и назначается эмпирическая антигрибковая терапия эхинокандином (УД – С) [5];
- при наличии респираторной симптоматики (кашель, одышка, боли в груди) проводится КТ грудной клетки и при наличии любых очаговых изменений – назначение лечения, направленного на *Aspergillus* (ворикоконазол или ворикоконазол в сочетании с антимикотиком другого ряда) (УД – В) [5-10];

Лабораторный мониторинг у реципиентов трансплантации гемопоэтических клеток:

- клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов:

- до приживления трансплантата – ежедневно;
- в дальнейшем - в зависимости от динамики гемограммы.
- биохимический анализ крови с обязательным определением К+, мочевины, креатинина, билирубина, АлАТ, АсАТ: до приживления трансплантата - ежедневно, после приживления в течение 2-4 недель — два раза в неделю, далее 1 раз в неделю.

Профилактика отторжения трансплантата и болезни «трансплантат-против-хозяина» (УД В) [5-10]:

- циклоспорин А 3 мг/кг в сутки со дня -1 постоянной внутривенной инфузией или по 1,5 мг/кг x 2 раза в сутки инфузией длительностью 3 часа. После приживления трансплантата и возможности полноценного приема препарат переводится на прием через рот. Длительность приема полной дозы CsA при отсутствии РТПХ — 12 месяцев после ТКМ, после чего препарат отменяется по 10% в неделю;
- метотрексат 10 мг/м² внутривенно дни +1, +3 и +6;
- вместо метотрексата возможно использование микофенолата в дозе 25 мг/кг в сутки или микофенолата мофетила в дозе 30 мг/кг сут на 2 приема со дня +1 до дня +60.

Профилактика инфекций (УД В) [5-10]:

- профилактика грибковых инфекций:
 - флуконазол 5-8 мг/кг на два приема внутрь/в/в или позаконазол в суспензии 15 мг/кг сут внутрь на три приема до стойкого восстановления гранулоцитов выше $0,5 \times 10^9/\text{л}$. При развитии болезни «трансплантат-против-хозяина» противогрибковая профилактика проводится до окончания приема глюкокортикоидов.
- профилактика пневмоцистной пневмонии:
 - триметоприм/сульфаметоксазол 20 мг/кг по сульфаметоксазолу 3 дня подряд в неделю до трансплантации (дни – 10,9,8 и 3, 2,-1) и со дня +21. Проводится в течение всего проведения иммуносупрессивной терапии, прекращается через месяц после окончания медикаментозной иммуносупрессии.
- профилактика поражений, вызываемых вирусом простого герпеса и вирусом VZV:
 - ацикловир 250 мг/м каждые 8 часов в/в со дня (0) или ранее при возникновении стоматита; проводится до появления возможности приема внутрь, далее 1500 мг/м в сутки до 100 дней после трансплантации, далее - по показаниям.
 Альтернатива: валацикловир по 20 мг/кг x 2 раза в день внутрь.
- мониторинг и профилактика ЦМВ-инфекции [5].

Кондиционирование:

Подготовка больного с помощью цитостатической и лучевой терапии к инфузии аутологичных/аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Рекомендуется один из двух режимов, основанных на сочетании циклофосфамида и антитимоцитарного глобулина* (АТГ) (УД В) [5-10];

Режим 1

Препарат	Разовая доза	Курсовая доза	Дни введения
циклофосфамид	50 мг/кг	200 мг/кг	-5,-4,-3,-2
антитимоцитарный глобулин лошадиный*	30 мг/кг	90 мг/кг	-3,-2,-1

антитимоцитарный глобулин кроличий*	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	-3,-2,-1
-------------------------------------	-----------	-----------	----------

Режим 2

препарат	разовая доза	курсовая доза	дни введения
циклофосфамид	25 мг/кг	100 мг/кг	-5,-4,-3,-2
флударабин	25 мг/м ²	100 мг/м ²	-5,-4,-3,-2
антитимоцитарный глобулин лошадиный*	25 мг/кг	100 мг/кг	-4,-3,-2,-1

Перечень основных лекарственных средств, необходимых для лечения пациентов с приобретенной апластической анемией:

МНН препарата	Форма выпуска	УД, ссылка
антитимоцитарный глобулин лошадиный*	полученный при иммунизации лошадей тимоцитами, флаконы по 250 мг	УД А, [2,5,32,33]
антитимоцитарный глобулин кроличий*	<ul style="list-style-type: none"> полученный при иммунизации кроликов тимоцитами, флаконы по 25 мг; полученный при иммунизации кроликов лимфобластоидными клетками линии Jurkat; флаконы по 100 мг 	УД А, [2,5,32,33]
циклоспорин А	<ul style="list-style-type: none"> микроэмульсия флаконы по 50 мл 100 мг/мл; микроэмульсия капсулы по 25, 50 и 100 мг 	УД А, [2,5,32,33]

Перечень дополнительных лекарственных средств, необходимых для лечения пациентов с приобретенной апластической анемией:

МНН препарата	Форма выпуска	УД, ссылка
Иммуносупрессивные препараты		
метилпреднизолон	флаконы по 125 мг и 40 мг	УД В, [2,5,32]
Противогрибковые препараты		
вориконазол	<ul style="list-style-type: none"> капсулы по 200 мг; таблетка покрытая оболочкой 50 мг; 200 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенных инфузий 	УД В, [2,5,32]
амфотерицин липидный комплекс	для в/в введения 50 мг	УД В, [2,5,32]
микафунгин	флаконы по 100 мг	УД В, [2,5]
анидулафунгин	лиофилизированный порошок для	УД В,

	приготовления раствора для инъекций, 100 мг/флакон;	[2,5]
флуконазол	<ul style="list-style-type: none"> • раствор для в/в инъекций, 50 мл, 2 мг/мл; • капсулы 150 мг 	УД В, [2,5]
каспофунгин	лиофилизат для приготовления раствора в/в 50 мг	УД В, [5]
итраконазол	капсулы 100 мг	УД В, [5]
Антимикробные препараты (после определения чувствительности)		
азитромицин	таблетка/капсула, 500 мг, порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенных инфузий, 500 мг;	УД В
меропенем	флаконы по 1 грамму	УД В
пиперациллин/тазобактам	порошок для приготовления инъекционного р-ра для внутривенного введения 4,5 гр	УД В
цефепим	флаконы по 1 грамму	УД В
линезолид	контейнеры с раствором по 600 мг	УД В
цефтазидим	порошок для приготовления инъекционного р-ра для внутривенного введения 1000 мг	УД В
амикацин	инъекционный р-р 500 мг/2 мл, для внутривенного введения	УД В
цефтриаксон	порошок лиофилизированный для приготовления инъекционного р-ра для в/венного введения 250 мг	УД В
имипенем, циластатин	порошок для приготовления раствора для внутривенных инфузий 500 мг	УД В
ванкомицин	порошок для приготовления инъекционного р-ра для внутривенного введения 500 мг	УД В
цефепим	порошок для приготовления инъекционного р-ра 1000 мг, для внутривенного введения	УД В
ципрофлоксацин	для внутривенного введения инъекционный р-р 100 мг/10 мл	УД С
нетилмицин (после регистрации в РК)	раствор для инъекций 50 мг, 2 мл для внутривенного введения	УД В
Амоксициллин + клавулановая кислота	таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 500 мг/125 мг, Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 135мг/5мл, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 600 мг	УД А
цефоперазон + сульбактам (после регистрации в РК)	порошок для приготовления раствора 2000 мг для в/в введения	УД С

меропенем	1000 мг для внутривенного введения лиофилизированный порошок для приготовления р-ра	УД В
меропенем	500 мг.в/в лиофилизированный порошок для приготовл.р-ра	УД В
тикарциллина натриевая соль + клавулановая кислота	3,2 гр лиофилизированный порошок для приготовления р-ра для в/в инфузий. 3г тикарцина/200мг клавулановая кислота	УД В
гентамицин	раствор для в/в введений 80 мг	УД В
метронидазол	таблетка, 250 мг, раствор для инфузий 0,5% 100 мл, гель стоматологический 20г	УД В
левофлоксацин	раствор для инфузий 500 мг/100 мл, таблетка 500 мг	УД С
моксифлоксацин	таблетка 400 мг, раствор для инфузий 400 мг/250 мл	УД В
офлоксацин	таблетка 400 мг, раствор для инфузий 200 мг/100 мл	УД С
эртапенем	лиофилизат, для приготовления раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций 1 г	УД В
противовирусные		
ацикловир	крем для наружного применения, 5% - 5,0, таблетка - 200 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий, 250 мг	УД В, [5]
валганцикловир	таблетка, 450 мг	УД С, [5]
ганцикловир	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 мг;	УД С, [5]
Лекарственные средства, применяемые при пневмоцистозе		
сульфаметоксазол/ триметоприм	концентрат для приготовления раствора для инфузий (80мг+16мг)/мл, 5 мл, таблетка 240 и 480 мг	УД В
иммуноглобулины		
иммуноглобулин человеческий Ig G	для в/в введения 10% 2 гр/20 мл; для в/в введения 10% 5 гр/50 мл	УД А
иммуноглобулин человека нормальный	раствор для внутривенного введения 10 мл, 50 мл или 100 мл	УД В
Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор		
пегилированный филграстим	флаконы по 6 мг (6000 мкг)	УД А
филграстим	флаконы по 150 мкг	УД А
филграстим	флаконы по 300 мкг	УД А

пегелированный филграстим	шприцы по 6 мг	УД А
ленограстим	флаконы по 263 мкг	УД А
Лекарственные средства, ослабляющие токсическое действие препаратов:		
дефероксамин (после регистрации в РК)	флакон 500мг	УД С
деферазирокс	таблетки диспергируемые 250 мг	УД В
ондансетрон	раствор для инъекций 8 мг/4мл	УД В
Растворы, применяемые для коррекции нарушений водного, электролитного и кислотно-основного баланса, парентерального питания		
альбумин	раствор для инфузий 10%, 100 мл; раствор для инфузий 20% 100 мл	УД В
вода для инъекций	раствор для инъекций 5мл	УД В
декстроза	раствор для инфузий 5% - 250 мл, 5% - 500мл; 40% - 10 мл, 40% - 20 мл	УД В
калия хлорид	раствор для внутривенного введения 40 мг/мл, 10мл	УД В
кальция глюконат	раствор для инъекций 10%, 5 мл	УД В
кальция хлорид	раствор для инъекций 10% 5мл	УД В
магния сульфат	раствор для инъекций 25% 5 мл	УД В
маннитол	раствор для инъекций 15%-200,0	УД В
натрия хлорид	раствор для инфузий 0,9% 500мл	УД В
натрия хлорид	раствор для инфузий 0,9% 250мл	УД В
натрия хлорид, калия хлорид, натрия ацетат	раствор для инфузий 200мл, 400мл	УД В
натрия хлорид, калия хлорид, натрия гидрокарбонат	раствор для инфузий 400мл	УД В
L-аланин, L-аргинин, глицин, L-гистидин, L-изолейцин, L-лейцин, L-лизина гидрохлорид, L-метионин, L-фенилаланин, L-пролин, L-серин, L-треонин, L-триптофан, L-тирозин, L-валин,	эмульсия д/инф.: контейнеры трехкамерные 2 л	УД В

натрия ацетат тригидрат, натрия глицерофосфата пентигидрат, калия хлорид, магния хлорид гексагидрат, декстроза, кальция хлорид дигидрат, оливкового и бобов соевых масел смесь		
нутрикомп	500 мл в контейнерах	УД С
комплекс аминокислот, эмульсия для инфузий, содержащая смесь оливкового и соевого масел в соотношении 80:20, раствор аминокислот с электролитами, раствор декстрозы, с общей калорийностью 1800 ккал 1 500 мл	трехсекционный контейнер	УД В
Лекарственные средства, влияющие на свертывающую систему крови:		
антиингибиторный коагулянтный комплекс	лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора, 500 МЕ	УД В
гепарин	раствор для инъекций 5000 МЕ/мл, 5 мл, гель в тубе 100000ЕД 50 г;	УД В
губка гемостатическая	размер 7*5*1, 8*3	УД В
надропарин	раствор для инъекций в предварительно наполненных шприцах, 2850 МЕ анти-Ха/0,3 мл, 5700 МЕ анти-Ха/0,6 мл	УД В
эноксапарин	раствор для инъекций в шприцах 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 8000 анти-Ха МЕ/0,8 мл.	УД В
урокиназа	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 10000 МЕ/1 флакон	УД В
Лекарственные средства, применяемые для проведения интенсивной терапии (кардиотонические средства для лечения септического шока, миорелаксанты, вазопрессоры и средства для наркоза):		
атенолол	таблетка 25 мг	УД В
амиодарон	раствор для инъекций, 150 мг/3 мл	УД В
атракурий безилат	раствор для инъекций, 25 мг/2,5мл	УД В

атропин	раствор для инъекций, 1 мг/ мл	УД В
диазепам	раствор для внутримышечного и внутривенного применения 5 мг/мл 2мл	УД В
добутамин (после регистрации в РК)	раствор для инъекций 250 мг/50,0 мл	УД В
допамин	раствор/концентрат для приготовления раствора для инъекций 4%, 5 мл	УД В
кетамин	раствор для инъекций 500 мг/10 мл	УД В
морфин	раствор для инъекций 1% 1 мл	УД В
норэпинефрин	раствор для инъекций 20 мг/мл 4,0	УД В
рокурония бромид	раствор для внутривенного введения 10мг/мл, 5 мл	УД В
тиопентал натрий	порошок для приготовления раствора для в/в введения 500 мг	УД В
фенилэфрин	раствор для инъекций 1% 1мл	УД В
фенобарбитал	таблетка 100 мг	УД В
человеческий нормальный иммуноглобулин	раствор для инфузий	УД В
эпинефрин	раствор для инъекций 0,18 % 1 мл	УД В
химиопрепараты, применяющиеся в режиме кондиционирования		
флударабин	концентрат, 25 мг/мл, 2мл	УД В

Хирургическое вмешательство: нет.

Другие виды лечения: нет.

7) Показания для консультации специалистов:

- консультация онколога – для верификации диагноза;
- консультация трансфузиолога – для подбора трансфузионных сред при положительном не прямом антиглобулиновом тесте, неэффективности трансфузий, острой массивной кровопотере;
- консультация других узких специалистов – по показаниям.

8) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- угнетение сознания;
- резкое нарушение жизненно важных функций: гемодинамики, дыхания, глотания, вне зависимости от состояния сознания;
- судорожный синдром;

- развитие ОПН при задержке жидкости и электролитных нарушениях;
- некупируемый геморрагический синдром.

9) Индикаторы эффективности лечения [2,4,5]:

- полный гематологический ответ: достижение всех трех показателей – Нв > 110 г/л, гранулоциты >1500/мкл и тромбоциты >150000/мкл;
- частичный гематологический ответ – Нв > 90-110 г/л, гранулоциты на 500/мкл выше, чем на момент диагностики и тромбоциты >30000/мкл.

10) Дальнейшее ведение:

Диспансерное наблюдение:

Условия передачи пациента педиатру (гематологу) по месту жительства.

- пациент передается под наблюдение по месту жительства при наличии полной/частичной ремиссии с рекомендациями;
- частота осмотра пациента один раз в 2-4 недели на первом году, далее – в зависимости от клинического состояния и гематологической динамики, но не реже 1 раза в 3 месяца;

Лабораторные исследования:

- общий клинический анализ крови с обязательным ручным подсчетом лейкоцитарной формулы и определением ретикулоцитов проводится 1 раз месяц на первом году наблюдения, далее в зависимости от клинического состояния и стабильности гематологической картины, но не реже 1 раза в 3 месяца;
- биохимический анализ крови, включающий все позиции, определяемые при диагностике, до окончания поддерживающей терапии проводится 1 раз в месяц во время приема циклоспорина А, далее — 1 раз в 3-6 месяцев;
- пункции костного мозга в плановом порядке не рекомендуются и проводятся только в случае появления подозрения на развитие рецидива заболевания/эволюции в миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз;
- появление симптомов гемолиза (повышение ретикулоцитоза, билирубина и активности ЛДГ) и падение уровня гемоглобина при сохранении гематологического ответа со стороны тромбоцитарного и гранулоцитарного ростка указывают на развитие синдрома пароксизмальной гемоглобинурии и требуют проведения иммунофенотипирования лейкоцитов периферической крови с определением уровня экспрессии ПНГ-ассоциированных маркеров.
- инструментальные исследования – при наличии клинических показаний;
- консультация узких специалистов – по показаниям;

Вакцинация:

- после окончания иммуносупрессивной терапии при полной/частичной ремиссии вакцинацию проводить в полном объеме, исключив живые вакцины;
- снятие пациента с диспансерного учета – реципиенты трансплантации гемопоэтических клеток снимаются с диспансерного учета по окончании иммуносупрессивной терапии, наличии полной ремиссии, отсутствия сопутствующих заболеваний и осложнений трансплантации по истечении 5 лет после проведения трансплантации. Реципиенты иммуносупрессивной терапии с диспансерного учета не снимаются никогда;

Социальная и психологическая реабилитация:

Возможность пребывания в организованном коллективе.

- запрещена в течение года (от момента проведения трансплантации и иммуносупрессивной терапии антитимоцитарным глобулином*);
- ограничена эпидемиологической ситуацией (карантин по гриппу и т.д.) и клинико-лабораторным статусом пациента (при снижении количества гемоглобина, тромбоцитов) в период проведения поддерживающей терапии;
- физические нагрузки и занятия спортом;
- исключаются в период проведения интенсивной терапии;
- ограничены клинико-лабораторным статусом пациента в период проведения поддерживающей терапии;
- после окончания иммуносупрессивной терапии при наличии полной или частичной ремиссии ограничены только развившейся в период лечения патологией опорнодвигательного аппарата или тяжелыми сопутствующими заболеваниями. При их отсутствии - не ограничены.

13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ: смотрите протокол по медицинской реабилитации по профилю.

14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ: нет.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

HEPA	High Efficiency Particulate Air- вид воздушных фильтров высокой эффективности
HLA	human leucocyte antigens - антигены тканевой совместимости.
AA	апластическая анемия
АлАТ	аланин аминотрансфераза
АсАТ	аспартат аминотрансфераза
АТГ	антитимоцитарный глобулин
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная Организация здравоохранения
ВПГ	вирус простого герпеса
Г-КСФ	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ИББДВ	интегрированное введение больных детского возраста
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИФА	иммуноферментный анализ
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛПУ	Лечебно-профилактическое учреждение
МНО	Международное нормализованное соотношение
ОАМ	общий анализ мочи
ОВИН	Общая вариабельная иммунная недостаточность
ОПН	острая почечная недостаточная недостаточность
ПАА	Приобретенная апластическая анемия
ПИ	Протромбиновый индекс

ПНГ	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
ПЦР	полимеразно-цепная реакция
ПЭГ	пегилированный
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ТГСК	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦМВ	Цитомегаловирус
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
VZV	Varicella Zoster Virus – вирус варицелла-зостер (вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая)

16. Список разработчиков протоколов:

- 1) Умирбекова Балжан Болатовна – детский врач гематолог/онколог, 2 категория, Филиал Корпоративного Фонда «УМС» «ННЦМД» г. Астана.
- 2) Нургалиев Даир Жванышевич – д.м.н., заведующий отделением онкологии №1, высшая категория, Филиал Корпоративного Фонда «УМС» «ННЦМД» г.Астана.
- 3) Манжуова Ляззат Нурпапаевна – к.м.н., заведующий отделением онкологии №1, РК КП «НЦПДХ» МЗ РК г.Алматы.
- 4) Калиева Мира Маратовна – к.м.н, доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КазНМУ им. С. Асфендиярова.

17. Указание на отсутствие конфликтов: нет.

18. Список рецензентов:

Кемайкин Вадим Матвеевич – врач гематолог высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук, главный внештатный гематолог, онкогематолог Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан.

10. Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN; 2014. (SIGN publication no. 50). [October 2014]. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>.
- 2) Judith C. W. Marsh, Sarah E. Ball, Jamie Cavenagh, Phil Darbyshire et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic Anaemia. British Journal of Haematology. 2009; 147: 43–70.
- 3) Dolberg OJ, Levy Y. Idiopathic aplastic anemia: Diagnosis and classification. Autoimmun Rev. 2014 April - May; 13(4-5):569-573.
- 4) Schrier S., Mentzer W., Tirnauer J. Aplastic anemia: Pathogenesis; clinical manifestations; and diagnosis. UpToDate.com, Aug 20, 2014.

- 5) Детская гематология. Клинические рекомендации/Под редакцией: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Москва. Издательская группа Геотар-Медиа, 2015.
- 6) Marsh JC. Hematopoietic growth factors in the pathogenesis and for the treatment of aplastic anemia. *Semin Hematol.* 2000 Jan;37(1):81-90. Review.
- 7) Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, Bruno B, Socie G, Passweg J, Locasciulli A, Van Lint MT, Tichelli A, McCann S, Marsh J, Ljungman P, Hows J, Marin P, Schrezenmeier H. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy-The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol.* 2000 Jan;37(1):69-80.
- 8) Bacigalupo A, Socie G, Schrezenmeier H, Tichelli A, Locasciulli A, Fuehrer M,
- 9) Risitano AM, Dufour C, Passweg JR, Oneto R, Aljurf M, Flynn C, Mialou V, Hamladji RM, Marsh JC; Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (WPSAA-EBMT). Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: survival advantage for bone marrow in all age groups. *Haematologica.* 2012 Aug;97(8):1142-8.
- 10) Kamio T, Ito E, Ohara A, Kosaka Y, Tsuchida M, Yagasaki H, Mugishima H, Yabe H, Morimoto A, Ohga S, Muramatsu H, Hama A, Kaneko T, Nagasawa M, Kikuta A, Osugi Y, Bessho F, Nakahata T, Tsukimoto I, Kojima S; Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. Relapse of aplastic anemia in children after immunosuppressive therapy: a report from the Japan Childhood Aplastic Anemia Study Group. *Haematologica.* 2011 Jun;96(6):814-9.
- 11) Konopacki J, Porcher R, Robin M, Bieri S, Cayuela JM, Larghero J, Xhaard A, Andreoli AL, Dhedin N, Petropoulou A, Rodriguez-Otero P, Ribaud P, Moins-Teisserenc H, Carmagnat M, Toubert A, Chalandon Y, Socie G, Peffault de Latour R. Long-term follow up after allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after cyclophosphamide plus antithymocyte globulin conditioning. *Haematologica.* 2012 May;97(5):710-6.
- 12) Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S, Socie G, Tichelli A, Passweg J, Hows J, Raghavachar A, Locasciulli A, Bacigalupo A. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood.* 1999 Apr 1;93(7):2191-5.
- 13) Marsh JC, Kulasekararaj AG. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? *Blood.* 2013 Sep 19.
- 14) Peinemann F, Bartel C, Grouven U. First-line allogeneic hematopoietic stem cell
- 15) transplantation of HLA-matched sibling donors compared with first-line ciclosporin and/or antithymocyte or antilymphocyte globulin for acquired severe aplastic anemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 23;7
- 16) Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:292-300
- 17) Shereck EB, Deyell RJ, Kurre P. Costs and consequences of immunosuppressive therapy in children with aplastic anemia. *Haematologica.* 2011 Jun;96(6):793-5.
- 18) Socie G, Rosenfeld S, Frickhofen N, Gluckman E, Tichelli A. Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol.* 2000 Jan;37(1):91-101.

- 19) Valdez JM, Scheinberg P, Young NS, Walsh TJ. Infections in patients with aplastic anemia. *Semin Hematol.* 2009 Jul;46(3):269-76.
- 20) Young ME, Potter V, Kulasekararaj AG, Mufti GJ, Marsh JC. Haematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anaemia. *Curr Opin Hematol.* 2013 Nov;20(6):515-520.
- 21) Технические обновления руководств по Интегрированному ведению болезней детского возраста (ИВБДВ). Фактические данные и рекомендации для дальнейшей адаптации. – ВОЗ.-2007. Программа ИВБДВ, согласно приказу, МЗ РК №656 от 19.12.2008 года «О внедрении метода интегрированного ведения болезней детского возраста и развития детей раннего возраста в Республике Казахстан».
- 22) Jonathan A Storey, Rebecca F Connor, Zachary T Lewis, David Hurd, Gregory Pomper, Yi K Keung, Manisha Grover, James Lovato, Suzy V Torti, Frank M Torti The transplant iron score as a predictor of stem cell transplant survival *J HematolOncol.* 2009; 2: 44.
- 23) Sucak GT, Yegin ZA, Ozkurt ZN, Aki SZ, Yağci M. Iron overload: predictor of adverse outcome in hematopoietic stem cell transplantation *Transplant Proc.* 2010 Jun;42(5):1841-8.
- 24) Scheinberg P, Rios O, Scheinberg P, Weinstein B, Wu CO, Young NS. Prolonged cyclosporine administration after antithymocyte globulin delays but does not prevent relapse in severe aplastic anemia *Am J Hematol.* 2014 Jun;89(6):571-4.
- 25) Спленэктомия в программной терапии апластической анемии / Е.А.Михайлова, В.Г.Савченко, Е.Н.Устинова и др. // *Терапевт. арх.* - 2006. - № 8.
- 26) Carr SE, Halliday V. Investigating the use of the neutropenic diet: a survey of UK dietitians. *J Hum Nutr Diet.* 2014 Aug 28.
- 27) Voeckh M. Neutropenic diet--good practice or myth? *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012 Sep; 18(9):1318-9.
- 28) Trifilio, S., Helenowski, I., Giel, M. et al. Questioning the role of a neutropenic diet following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 1387–1392.
- 29) Sun C, Lin X, Huang Y, Song C, Tao Y, Tu S, Fang J, Chen T, Sun C, Wu B1. Fludarabine-based increased-intensity conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acquired severe aplastic anemia *ZhonghuaXue Ye XueZaZhi.* 2014 Mar;35(3):221-4.
- 30) Peinemann F, Bartel C, Grouven U. First-line allogeneic hematopoietic stem cell transplantation of HLA-matched sibling donors compared with first-line ciclosporin and/or antithymocyte or antilymphocyte globulin for acquired severe aplastic anemia *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 23;7:CD006407.
- 31) Peinemann F1, Grouven U, Kröger N, Bartel C, Pittler MH, Lange S. First-line matched related donor hematopoietic stem cell transplantation compared to immunosuppressive therapy in acquired severe aplastic anemia. *PLoS One.* 2011 Apr 25;6(4):e18572.
- 32) Dufour C, Pillon M, Passweg J, Socié G, Bacigalupo A, Franceschetto G et al. Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the Severe Aplastic Anemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation *Haematologica.* 2014 Oct; 99(10):1574-81.
- 33) Журнал клиническая онкогематология. 2014г., том7, номер 3., стр 290-295.

Метод диагностического вмешательства

Морфологическое исследование костного мозга

1. Цель проведения процедуры/вмешательства:

- получить полноценный образец для исследования кроветворной ткани.

2. Показания и противопоказания для проведения процедуры/ вмешательства:

Показания для проведения процедуры/ вмешательства:

- все виды анемий, кроме протекающей типично железодефицитной;
- цитопении;
- оценка созревания клеток;
- тромбоцитопении;
- диагностика острого лейкоза.

Противопоказания к процедуре/вмешательству:

Абсолютных противопоказаний для выполнения и для получения жидкого костного мозга, практически не существует. С необходимыми предосторожностями эти манипуляции могут быть выполнены всем нуждающимся пациентам, в т.ч. и с глубокой тромбоцитопенией или дефицитом факторов свертывания крови (гемофилии). Относительными противопоказаниями для получения с костной ткани из задневерхней ости подвздошной кости следует считать локальную инфекцию кожи и подкожной клетчатки, ожог или механическую травму.

Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий: смотреть пункт 12, подпункт 3, 4.

3. Методика проведения процедуры/вмешательства:

Аспирация костного мозга выполняется под общей анестезией. Приготавливаются препараты костного мозга, полученного из трех анатомически различных точек (передние и задние верхние ости подвздошной кости). У детей до года возможно использование для пункции бугристости большеберцовой кости и, в редких случаях, пяточной кости. Пункция грудины запрещена. Из каждой «точки» изготавливается 10 мазков, которые высушиваются на воздухе при комнатной температуре. Три мазка из каждой точки окрашиваются азур-эозином по Романовскому-Гимзе, остальные – по показаниям, в зависимости от результатов подсчета миелограммы.

4. Индикаторы эффективности:

Необходимо, чтобы капля была растянута по стеклу и клетки лежали в один слой, что дает возможность изучить морфологию отдельных клеток.

Трепанобиопсия костного мозга

1. Цель проведения процедуры/вмешательства:

получить образец губчатой кости и кровянистой ткани для гистологического исследования.

2. Показания и противопоказания для проведения процедуры/ вмешательства:

Показания для проведения процедуры/ вмешательства:

- диагностика и оценка эффекта лечения апластической анемии, дифференциальная диагностика с гипопластическими формами миелодиспластических синдромов и острых миелолейкозов (в некоторых случаях).

Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- Абсолютных противопоказаний для выполнения трепанобиопсии костного мозга не существует. С необходимыми предосторожностями эти манипуляции могут быть выполнены всем нуждающимся пациентам, в т.ч. и с глубокой тромбоцитопенией или дефицитом факторов свертывания крови (гемофилии). Относительными противопоказаниями для получения столбика костной ткани из задневерхней ости подвздошной кости следует считать локальную инфекцию кожи и подкожной клетчатки, ожог или механическую травму.

1. **Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий:** смотреть пункт 12, подпункт 3, 4.

3. Методика проведения процедуры/вмешательства:

Трепанобиопсия костного мозга выполняется под общей анестезией. Трепанобиопсию проводят в области задневерхней ости правой и/или левой подвздошных костей (*spina iliaca posterior superior*), лежа на животе на низкой кушетке. Трепанобиопсию производят специальной иглой-троакаром. Игла-троакар состоит из иглы длиной 4 см и внутренним диаметром 2 мм, шток, позволяющего установить необходимую глубину прокола, мандрена и рукоятки. Конец иглы заточен таким образом, что игла при вращении вырезает столбик костной и костномозговой ткани. Прокол производят в гребешке подвздошной кости на 2—3 см кзади от передней/задней верхней ости. При проникновении иглы в костную ткань, что узнается по ощущению фиксации иглы, снимают ручку, вынимают мандрен, вновь надевают ручку и вращательным движением продвигают иглу вглубь. Тем же вращательным движением иглу извлекают и мандреном выталкивают из нее на стекло кусочек костной ткани длиной 6—10 мм, который затем переносят в раствор для фиксации. В дальнейшем полученная проба обрабатывается по правилам гистологической техники. Из оставшегося на стекле, мандрене и в игле материала делают мазки, окрашиваемые и изучаемые как стерильный пунктат. По окончании манипуляции на кожу накладывают асептическую повязку (наклейку). Пациент должен провести под наблюдением медицинского персонала 2—3 ч, лежа на спине на жесткой поверхности, при необходимости с пузырьком льда в области, где выполнялась трепанобиопсия. Осложнения манипуляции, выполненной технически правильно, исправным инструментом и с учетом противопоказаний, исключительно редки. [31]

4. Индикаторы эффективности:

- при правильном выполнении манипуляции с иглой извлекается трепанобиоптат длиной 3,0—3,5 см.

Методика проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток(5):

• Источник стволовых клеток

– источник гемопоэтических клеток для пересадки – костный мозг, оптимальная клеточность трансплантата $>3 \times 10^6$ клеток /кг веса тела реципиента. Костный мозг забирается в антикоагулянт состоящий из АСДА (объемное соотношение к костному мозгу 1:9) и гепарина (финальная концентрация 10 ЕД/мл).

– при противопоказаниях у донора к забору КМ или риске сбора объема костного мозга, недостаточного для безопасной пересадки – например, при маловесном доноре и крупном реципиенте, используются G-CSF мобилизованные гемопоэтические клетки периферической крови. Требование к трансплантату — количество CD34(+) клеток— $5-10 \times 10^6$ /кг веса тела реципиента.

Техника проведения:

Донора необходимо госпитализировать на день для забора донорского материала из просветов трубчатых костей. Процесс получения стволовых клеток крови проводится вместе с остальными клетками красного костного мозга под общей анестезией. Забор производят из нескольких мест в районе тазовых костей специально предназначенными для этого шприцами, оборудованными длинными иглами с широким просветом. Время процедуры занимает не более двух часов. Общее количество полученной массы костного мозга составляет не более 1 л. Несмотря на довольно значительные объемы, **после фильтрования остается не более 1 % полезного объема суспензии, содержащей гемопоэтические стволовые клетки.** Как правило, физиологические объемы костного мозга восстанавливаются в течение 1-2 месяцев.

Перед введением биоматериала в течение нескольких дней обязательно проводится кондиционирование – предварительная лекарственная терапия (противоопухолевыми препаратами цитостатиками). Процедура пересадки гемопоэтических клеток начинается с введения в вену суспензии с их содержанием. Они током крови разносятся по организму и постепенно заполняют костный мозг. День проведения трансплантации обозначают как «день 0».