

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «30» декабря 2025 года
Протокол №244

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

АУТОЛОГИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА (ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК)

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

1.1 Код(ы) МКБ-10, МКБ-11

МКБ- 10	
Код	Название
С 81.	Лимфома Ходжкина
С 81.0	Лимфома Ходжкина, лимфоидное преобладание
С 81.1	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз
С 81.2	Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант
С 81.3	Лимфома Ходжкина, лимфоидное истощение
С 81.7	Другие формы Лимфома Ходжкина
С81.9	Лимфома Ходжкина неуточненная
С83.0	Диффузная неходжкинская лимфома, мелкоклеточная
С83.3	Диффузная неходжкинская лимфома крупноклеточная
С83.4	Диффузная неходжкинская лимфома иммунобластная
С83.5	Диффузная неходжкинская лимфома лимфобластная
С83.6	Диффузная неходжкинская лимфома недифференцированная
С83.7	Лимфома Беркитта
С83.8	Другие типы неходжкинских лимфом
С83.9	Диффузная неходжкинская лимфома неуточненная
С84.0	Грибовидный микоз
С84.1	Синдром Сезари
С84.4	Периферическая Т-клеточная лимфома
С84.5	Другие и неуточненные Т- клеточные лимфомы
С84.6	Анапластическая крупноклеточная лимфома АЛК+
С84.7	Анапластическая крупноклеточная лимфома АЛК-
С86.0	Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип
С86.1	Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома
С86.2	Т-клеточная лимфома ассоциированная с энтеропатией
С86.5	Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома

C88.9	Злокачественные иммунопролиферативные болезни, неуточненные
C 90	Множественная миелома и злокачественные плазмоклеточные новообразования
C 90.0	– множественная миелома
C 90.1	– плазмоклеточный лейкоз
C 90.1	– плазмоцитома экстрамедуллярная
G35	Рассеянный склероз
МКБ-11	
2A85.6	Лимфома Беркитта, включая лейкоз Беркитта. Острый лимфобластный лейкоз типа Беркитта.
XN8F29	Ранний острый лимфобластный лейкоз с предшественниками Т-клеток.
XN8NN2	Беркиттоподобная лимфома с абберацией 11q. Острый лимфобластный лейкоз, зрелый В-клеточный тип.
2A85.5	Лимфома из клеток мантии
2A81	Диффузные крупноклеточные В-клеточные лимфомы
2A81.0	Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома
2A81.1	Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома
2A81.2	Плазмобластная лимфома
2A81.3	Лимфоматоидный гранулематоз
2A81.4	Крупно-В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами
2A81.5	Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы
2A81.6	Вирус Эпштейна-Барр-положительная диффузная В-крупноклеточная лимфома пожилых людей
2A81.7	Диффузная В-крупноклеточная лимфома, ассоциированная с хроническим воспалением
2A81.8	ALK-положительная В-крупноклеточная лимфома
2A81.9	Первичная выпотная лимфома
2A81.A	Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, <i>тип «нижних конечностей»</i>
2A81.Y	Другие уточненные диффузные В-крупноклеточные лимфомы
2A81.Z	Диффузная В-крупноклеточная лимфома, не уточненная
2A90	Зрелая Т-клеточная лимфома, определенные типы, узловая или системная
2A90.0	Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
2A90.1	Т-клеточный крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз
2A90.2	Хронические лимфопролиферативные заболевания НК-клеток
2A90.3	Агрессивный НК-клеточный лейкоз
2A90.4	Системная вирус-позитивная Т-клеточная лимфома Эпштейна-Барр у детей
2A90.5	Т-клеточная лимфома или лейкомия взрослых, ассоциированная с Т-клеточным лимфотропным вирусом типа 1 человека

2A90.6	Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома назального типа
2A90.7	Ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома
2A90.8	Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома
2A90.9	Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
2A90.A	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-положительная
2A90.B	Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-отрицательная
2A90.C	Периферическая Т-клеточная лимфома, не уточненная иначе
2B02	Синдром Сезари
2B30	Лимфома Ходжкина
2B30.0	Нодулярный тип лимфоидного преобладания лимфомы Ходжкина
2B30.1	Классическая лимфома Ходжкина
2B30.10	Нодулярный склероз классической лимфомы Ходжкина
2B30.12	Смешанно-клеточный вариант (классической) лимфомы Ходжкина
2B30.13	Лимфоидное истощение (классической) лимфомы Ходжкина
2B30.11	Лимфоцитарная (Lymphocyte-rich – богатая лимфоцитами) (классическая) лимфома Ходжкина
2B30.1Z	Другие формы (классической) лимфомы Ходжкина Классическая лимфома Ходжкина неуточненного типа
2B30.Z	Лимфома Ходжкина неуточненная
2A83	Плазмоклеточные опухоли
2A83.0	Моноклональная гаммапатия неопределенного значения
2A83.1	Плазмоклеточная миелома (ранее множественная миелома)
2A83.2	Солитарная плазмоцитома
2A83.3	Экстрamedулярная плазмоцитома
2A83.4	Плазмоклеточная лейкемия
2A83.5	Болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов
2A83.Y	Другие уточненные множественная миелома и плазмоклеточные опухоли
2A83.Z	Плазмоклеточная опухоль, неуточненная
2A84	Болезнь тяжелых цепей или злокачественные иммунопролиферативные заболевания
8A40-8A4Z	Рассеянный склероз или другие заболевания белого вещества
8A40	Рассеянный склероз
8A40.0	Ремитирующее-рецидивирующий рассеянный склероз
8A40.1	Первично-прогрессирующий рассеянный склероз
8A40.2	Вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
8A40.Y	Другой уточнённый рассеянный склероз
8A40.Z	Рассеянный склероз, неуточнённый

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2015 год (пересмотр 2025 год).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	–	Аланинаминотрансфераза
АСТ	–	Аспартатаминотрансфераза
АутоТКМ	–	Аутологичная трансплантация костного мозга
АЧТВ	–	Активированное частичное тромбопластиновое время
АТ-3	–	Антитромбин-3
АА	–	Апластическая анемия
АЧН	–	Абсолютное число нейтрофилов
БАЛ	–	Бронхоальвеолярный лаваж
БК	–	Бластный криз
ВОЗ	–	Всемирная организация здравоохранения
ВОБ		Веноокклюзионная болезнь
ВИЧ	–	Вирус иммунодефицита человека
ВПВ	–	Верхняя полая вена
ВПГ	–	Вирус простого герпеса
ВДХТ	–	Высокодозная химиотерапия
ВЭБ	–	Вирус Эбштейн Барра
ВГЧ	–	Вирус герпеса человека
ГГТП	–	Гаммаглутамилтранспептидаза
Гр	–	Грей
ГСК	–	Гемопозитические стволовые клетки
Г-КСФ	–	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ	–	Гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор
ГЦ	–	Геморрагический цистит
ГКС	–	Глюкокортикостероиды
ДАК	–	Диффузное альвеолярное кровотечение
ДНК	–	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДВККЛ	–	Диффузная В-крупноклеточная лимфома
Ед	–	Единица измерения
ЖКТ	–	Желудочно-кишечный тракт
ИБЛ		Интерстициальная болезнь легких
ИФА	–	Иммуноферментный анализ
ИФТ	–	Иммунофенотипирование
ИХЛ	–	Иммунохемилюминисценция
ИГХ	–	Иммуногистохимия
ИМТ	–	Индекс массы тела
ИЛ	–	Интерлейкин
ИСТ	–	Иммуносупрессивная терапия
КП	–	Клинический протокол
КТ	–	Компьютерная томография
КЩС	–	Кислотно-щелочное состояние
КМ	–	Костный мозг
ЛХ	–	Лимфома Ходжкина

ЛДГ	–	Лактатдегидрогеназа
ЛБ	–	Лимфома Беркитта
ЛТ	–	Лучевая терапия
ЛПЗ	–	Лимфопролиферативное заболевание
ЛЖ	–	Левый желудочек
ЛС	–	Лекарственное средство
Мг	–	Миллиграмм
МДС	–	Миелодиспластический синдром
МЕ	–	Международная единица
МКБ	–	Международная классификация болезней
МКЛ	–	Мантийноклеточная лимфома
Мл	–	Миллилитр
ММ	–	Множественная миелома
МНО	–	Международное нормализованное отношение
МРТ	–	Магнитно-резонансная томография
МРБ	–	Минимальная резидуальная болезнь
МСК	–	Мезенхимальные стромальные клетки
МПН	–	Миелопролиферативное новообразование
НХЛ	–	Неходжкинская лимфома
НПВС	–	Нестероидное противовоспалительное средство
ОАК	–	Общий анализ крови
ОГК	–	Органы грудной клетки
ОБП	–	Органы брюшной полости
ОМТ	–	Органы малого таза
ОМЛ	–	Острый миелобластный лейкоз
ОВ	–	Общая выживаемость
ОИТ	–	Отделение интенсивной терапии
ПКТ	–	Прокальцитонин
ПХТ	–	Полихимиотерапия
ПОТ	–	Плазма обогащенная тромбоцитами
ПОН	–	Полиорганная недостаточность
ПО	–	Полный ответ
ПР	–	Полная ремиссия
ПЦР	–	Полимеразная цепная реакция
ПЭТ/КТ	–	Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография
ПВ	–	Протромбиновое время
ПТИ	–	Протромбиновый индекс
ПТКЛ	–	Периферическая Т-клеточная лимфома
ПМ- ДВККЛ	–	Первичная медиастинальная диффузная В-крупноклеточная лимфома
ПНГ	–	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
ПЧКА	–	Парциальная чистая красноклеточная (эритроцитарная)

		аплазия
ППФЭ	–	Плевропаренхиматозный фиброэластоз
ПТЛЗ	–	Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание
РКИ	–	Рандомизированное клиническое исследование
РНК	–	Рибонуклеиновая кислота
СМЖ	–	Спинно-мозговая жидкость
СОЭ	–	Скорость оседания эритроцитов
СКФ	–	Скорость клубочковой фильтрации
ССС	–	Сердечно-сосудистая система
СН	–	Сердечная недостаточность
СРБ	–	С-реактивный белок
СЗП	–	Свежезамороженная плазма
СОС	–	Синдром синусоидальной обструкции
СП	–	Синдром приживления
СПОН	–	Синдром полиорганной недостаточности
СИП	–	Синдром идиопатической пневмонии
СОБ	–	Синдром облитерирующего бронхиолита
СВЦ	–	Синдром высвобождения цитокинов
ТГСК	–	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
ТКМ	–	Трансплантация костного мозга
Т-ЛЛ	–	Т-лимфобластная лимфома
ТИА	–	Транзиторная ишемическая атака
ТА-ТМА	–	Трансплантат ассоциированная тромботическая микроангиопатия
УД	–	Уровень доказательности
УЗДГ	–	Ультразвуковая доплерография
УЗИ	–	Ультразвуковое исследование
ФГДС	–	Фиброгастроудоденоскопия
ФДГ	–	Фтордезоксиглюкоза
ФЛ	–	Фолликулярная лимфома
ФВ	–	Фракция выброса
ФНО	–	Фактор некроза опухоли
ФН	–	Фебрильная нейтропения
ХЛЛ	–	Хронический лимфоцитарный лейкоз
ХТ	–	Химиотерапия
ЦНС	–	Центральная нервная система
ЦВН	–	Церебро-васкулярная недостаточность
ЦВК	–	Центральный венозный катетер
ЦМВ	–	Цитомегаловирус
ЦМВИ	–	Цитомегаловирусная инфекция
ПЦП	–	Пнеumoцитная пневмония
ЧО	–	Частичный ответ

ЭКГ	–	Электрокардиография
ЭХО-КГ	–	Эхокардиография
ЭБВ	–	Эбштейн Барр вирус
ХГЧ	–	Хорионгонадотропин человека
ХОБЛ	–	Хроническая обструктивная болезнь легких
ЯМРТ	–	Ядерно-магнитная резонансная томография
Ara-C	–	Цитарабин
ВКРyV	–	полиомавирус ВК
CALGB	–	Cancer and Leukemia Group B
CD	–	Differentiation cluster
CO	–	Clinical option
CNI	–	Calcineurin inhibitors
CPAP	–	Constant Positive Airway Pressure
CsA	–	Cyclosporine
D	–	Developmental
EBMT	–	European Group for blood and Marrow
ECOG	–	Eastern Cooperative Oncology Group
ECIL	–	European Conference on Infections in Leukemia
EBER	–	Epstein — Barr virus-encoded small RNAs
EORTC	–	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESBL	–	Extended-Spectrum Beta-Lactamase
EMA	–	European Medicines Agency
FISH	–	Fluorescence in situ hybridization
FDA	–	Food and Drug Administration
GNR	–	Generally not recommend
GF	–	Graft failure
HBV	–	Hepatitis B
HIV	–	Human immunodeficiency virus
IFRT	–	Involved-field radiation therapy
JACIE	–	Joint Accreditation Committee of the ISCT and the EBMT
KDIGO	–	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MAC	–	Myeloablative conditioning
MASP	–	Mannan-binding lectin associated serine protease
MoAb	–	Monoclonal antibody
MFI	–	Mean fluorescence intensity
MRSA	–	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
MRGN	–	Multidrug-resistant Gram-negative
NCCN	–	National comprehensive cancer network
NOS	–	Not otherwise specified
NMA	–	Non-myeloablative
NIH	–	National Institutes of Health
ProBNP	–	N-terminal fragment of brain natriuretic peptide
PDGF	–	Platelet-derived growth factor

RIC	–	Reduced intensity conditioning
S	–	Standard
TRM	–	Treatment-related mortality
TBI	–	Total body irradiation
TGF-β	–	Transforming growth factor beta
VEGF	–	Vascular endothelial growth factor
VRE	–	Vancomycin-resistant Enterococci

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, гематологи, онкологи, анестезиолог-реаниматологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Определение:

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

2. МЕТОДЫ И ПОДХОДЫ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА.

2.1. Цель проведения процедуры/вмешательства:

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

2.2 Показания к процедуре/вмешательству[2]:

Заболевание	Статус заболевания	Тип трансплантации			
		Аллогенный полностью совместимый родственный донор	Аллогенный полностью совместимый неродственный донор	Альтернативный / гаплоидентичный донор	Аутологичная
ДВККЛ	ПР-1 (промежуточный/высокий	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/II

	риск по IPI в момент установки диагноза)				
	Неподтвержденный рецидив	GNR	GNR	GNR	GNR
	Химиочувствительный ранний рецидив, $\geq$ ПР2	CO/II	CO/II	DIII	CO/I
	Химиочувствительный поздний рецидив, $\geq$ ПР2	CO/II	CO/II	DIII	S/II
	Химиочувствительный рецидив после аутоТГСК	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III
	Рефрактерное заболевание	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/I
	Первичная лимфома ЦНС	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/II
ФЛ	ПР1, не трансформированная	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/II
	ПР1, трансформированная в лимфому высокой степени	GNR/III	GNR/III	GNR/III	CO/III
	Химиочувствительный рецидив $\geq$ ПР2	CO/III	CO/III	GNR/III	S/II
	$\geq$ ПР2 рецидив после аутоТГСК	S/II	S/II	DIII	GNR/III
	Рефрактерное заболевание	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III
МКЛ	ПР1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	S/I
	ПР/ЧР>1, без предшествующей аутоТГСК	CO/II	CO/II	D/III	CO/II
	ПР/ЧР>1,	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II

	после аутоТГСК				
	Рефрактерное заболевание	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II
ПТКЛ	Группа высокого риска	CO/II	CO/II	DIII	GNR/III
	ПР1	CO/II	CO/II	GNR/III	CO/II
	Химиочувствительный рецидив, $\geq$ ПР2	S/II	S/II	CO/III	CO/II
	Рефрактерное заболевание	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/III
Первичные кожные ПТКЛ	EORTC/ISCL I-II ст, ранняя	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/III
	EORTC/ISCL IIВ-IV ст, продвинутое	CO/III	CO/III	D/III	GNR/III
ЛХ	ПР1	GNR/III	GNR/III	GNR/III	GNR/I
	Химиочувствительный рецидив, без предшествующей АутоТГСК	D/III	D/III	GNR/III	S/I
	Химиочувствительный рецидив, с предшествующей АутоТГСК	S/II	S/II	S/II	CO/III
	Рефрактерность	D/II	D/II	D/III	CO/III
ММ	1-я ремиссия, стандартный риск	CO/II	CO/II	GNR/III	S/I
	1-я ремиссия, высокий риск	S/III	S/III	CO/II	S/I
	Химиочувствительный рецидив, с предшествующей АутоТГСК	CO/II	CO/II	CO/II	S/II

Классификация показаний для ТКМ с градацией уровней доказательности

Категории	
Стандарт терапии - S	Показания достаточно четко определены, а результаты более благоприятны (или превосходят) чем методы лечения без трансплантации. Очевидно, что определение показания как "стандарта терапии" не означает, что ТГСК обязательно является оптимальной терапией для данного пациента во всех клинических обстоятельствах. Трансплантация может выполняться в специализированном центре, имеющем опыт ТГСК и соответствующую инфраструктуру.
Клиническая опция - CO	Показания, при которых результаты небольших групп пациентов показывают эффективность и приемлемую токсичность процедуры ТГСК, но подтверждающие рандомизированные исследования отсутствуют, часто из-за небольшого количества пациентов. Широкий спектр доступных методов трансплантации в сочетании с различными факторами, такими как возраст и сопутствующие заболевания пациента, затрудняет интерпретацию этих данных. Наша текущая интерпретация существующих данных по показаниям, отнесенным к этой категории, подтверждает, что ТГСК является ценным вариантом для отдельных пациентов после тщательного обсуждения рисков и преимуществ с пациентом, но что для групп пациентов ценность ТГСК требует дальнейшей оценки. Трансплантация по показаниям под этим разделом должна выполняться в специализированном центре с большим опытом в области ТГСК и соответствующей инфраструктурой
Разработка - D	Показания, когда опыт ограничен и необходимы дополнительные исследования для определения роли ТГСК. Такая трансплантация должна выполняться в рамках клинического протокола, обычно выполняемого трансплантационными отделениями с признанным опытом в лечении этого конкретного заболевания или этого типа ТГСК. Протоколы трансплантации "D" должны быть одобрены местными комитетами по этике исследований и должны соответствовать действующим международным стандартам. Редкие показания, когда официальные клинические исследования невозможны, должны проводиться в рамках структурированного анализа реестра, в идеале – неинтервенционного/наблюдательного исследования EBMT. Центры, выполняющие трансплантацию этой категории, должны соответствовать стандартам JACIE.

Обычно не рекомендовано - GNR	Включает в себя различные клинические сценарии, в которых использование ТГСК не может быть рекомендовано для обеспечения клинической пользы для пациента, включая ранние стадии заболевания, когда результаты традиционного лечения обычно не оправдывают дополнительный риск ТГСК, очень поздние формы заболевания, при которых шанс на успех настолько мал, что не оправдывает риски для пациента и донора, а также при показаниях, при которых метод трансплантации может быть не соответствовать характеристикам заболевания. Категоризация как "GNR" не исключает того, что центры, обладающие особым опытом в отношении определенного заболевания, могут исследовать ТГСК в таких ситуациях.
Уровень доказательности в отношении определенной категории	
I	Данные как минимум одного хорошо проведенного рандомизированного исследования
II	Данные по крайней мере одного хорошо спланированного клинического исследования без рандомизации. Когортное или аналитические исследования «случай-контроль» (предпочтительнее более чем из 1-го центра), потрясающие результаты неконтролируемых экспериментов
III	Данные мнений от уважаемых авторитетов, основанные на клиническом опыте, описательных исследованиях или отчетах экспертных комитетов

Показания к трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при различных вариантах лимфопролиферативных заболеваний зависят от множества факторов и предполагают в ряде случаев применение высокодозной химиотерапии с последующей ауто-ТГСК на первых этапах терапии в качестве консолидации. И, напротив, в определенных клинических ситуациях, ауто-ТГСК рекомендуется в качестве консолидирующего этапа лечения при достижении второй ремиссии заболевания.

Подробные показания к ауто-ТГСК при различных вариантах гемобластозов приведены в соответствующих национальных клинических рекомендациях по лечению лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом.

Стратификация риска [3]

При наличии показаний для выполнения ауто-ТГСК пациент нуждается в проведении дообследования и стратификации рисков по общесоматическому статусу. После этого медицинская документация отправляется на трансплантационную комиссию. В состав трансплантационной комиссии входят: заведующий отделением трансплантации костного мозга, врачи отделения трансплантации костного мозга, заведующие и врачи других отделений, участвующие в лечении пациента и его направлении на ауто-ТГСК

!NB Оценка трансплантационного риска проводится не более чем за 10 дней до начала предтрансплантационного кондиционирования.

Таблица-1. Расчет трансплантационного риска по шкале НСТ-СІ (Индекс коморбидности)

Коморбидность/определение	Баллы
<i>Возраст</i> ≥ 40 лет	1
<i>Аритмия</i> Мерцательная аритмия, трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла или желудочковые аритмии	1
<i>Сердечный</i> Ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, ИМ, ФВ $\leq 50\%$	1
<i>Воспалительное заболевание кишечника</i> Болезнь Крона или язвенный колит, потребовавшие лечения	1
<i>Диабет</i> Необходимость приема инсулина или пероральных противодиабетических препаратов в течение 4 недель до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	1
<i>Цереброваскулярный</i> ЦВН или ТИА или церебральный тромбоз	1
<i>Психиатрический</i> Депрессия, тревожность или другие состояния, требующие постоянного лечения (не по требованию)	1
<i>Печень</i> Хронический гепатит, повышенный билирубин $<1,5 \times \text{ВНЗ}$ или АСТ/АЛТ $<2,5 \times \text{ВНЗ}$ Предыдущая инфекция HBV или HCV	1
<i>Ожирение</i> ИМТ $>35 \text{ кг/м}^2$	1
<i>Предыдущая инфекция</i> Инфекция при поступлении, требующая продолжения лечения после 0 дня	1
<i>Легкое</i> DLCO и/или ОФВ1 66–80% или минимальная стрессовая одышка	2
<i>Ревматология</i> Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит, ревматическая полимиалгия, заболевание соединительной ткани	2
<i>язвенная болезнь</i> Эндоскопическая или рентгенологическая диагностика (не учитывается, если есть только рефлюкс или гастрит)	2
<i>Почечный</i> Креатинин $>176 \text{ мкмоль/л}$, диализ или предыдущая	2

трансплантация почки	
<i>Предыдущая опухоль</i> ^a Неоплазия в какой-то момент (исключая немеланомные опухоли кожи)	3
<i>Сердечный клапан</i> Диагностировано (кроме пролапса митрального клапана)	3
<i>Тяжелая легочная</i> DLCO и/или ОФВ1 ≤ %, одышка в покое или при оксигенотерапии дома	3
<i>Тяжелое заболевание печени</i> Билирубин ≥ 0,5 при ВН или АСТ или АЛТ ≥ 0,5 при ВН или циррозе	3

- ^a В эту категорию также включены гематологические опухоли другой линии, которые мотивируют трансплантацию (например, лимфома у пациента с ОМЛ, но не предшествующий МДС у пациента с ОМЛ).
- ЦВТ* тромбоз церебральных вен, *ТИА* транзиторная ишемическая атака, *АСТ* аспартатаминотрансфераза, *АЛТ* аланинаминотрансфераза, *ИМТ* индекс массы тела, *ФВЛЖ* фракция выброса левого желудочка, *ИМ* инфаркт миокарда, *ВНЗ* верхнее нормальное значение.

2.3 Противопоказания к процедуре/вмешательству:

- Заболевание вне ремиссии;
- Заболевания опорно-двигательного аппарата, системы кровообращения, органов пищеварения и дыхания, мочеполовой, эндокринной и нервной систем, а также заболевания других органов и систем в стадии обострения и сопровождающиеся стойким расстройством функций;
- Беременность;
- Психические расстройства и расстройства поведения в состоянии обострения и (или) представляющие опасность для больного и окружающих (в т.ч. вызванные употреблением психоактивных веществ);
- Кахексия;
- Неконтролируемые бактериальные, вирусные, грибковые инфекции на фоне адекватной терапии;
- Отсутствие подписанного пациентом информированного согласия на проведение ТКМ;
- ЦМВ-инфекция в активной фазе;
- Активный вирусный гепатит с признаками нарушения функции печени (гипербилирубинемия, синдром цитолиза, снижение белково-синтетической функции печени);
- Онкологические заболевания различных стадий и локализаций вне ремиссии;

11. Возраст старше 70-ти лет и более. Принятие решения по поводу проведения трансплантации у пациентов старшего возраста (70 и более) зависит от оценки соотношения риска и пользы (например, соотношение риска смерти или осложнений, не связанных с рецидивом, к снижению риска рецидива), основанной на особенностях заболевания, а также на соматическом статусе пациента и других факторах предстоящей трансплантации.

2.4 Перечень основных (обязательных) и дополнительных диагностических мероприятий:

Перечень основных (обязательных) диагностических мероприятий.

Для выбора режима кондиционирования, определения необходимости ее модификации, а также для определения объемов сопутствующей и сопроводительной терапии рекомендовано выполнить следующие диагностические исследования:

1. Общеклинический анализ крови с лейкоцитарной формулой;
2. Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, мочева кислота, креатинин, мочевины, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ЛДГ, ГГТП, глюкоза, ферритин);
3. Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ, МНО, АТ-3, Д-димер);
4. Определение группы крови по системам АВО и резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Определение СКФ;
7. Определение маркеров вирусного гепатита В и С методом ИФА или ИХЛ;
8. ВИЧ-инфекции (HIVAg/Anti-HIV) методом ИФА;
9. ПЦР на вирусные гепатиты В и С (качественно, при выявлении - количественно);
10. Вирус Эпштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус методом ПЦР (качественно, при выявлении - количественно);
11. Комплекс серологических реакций на сифилис;
12. Определение уровня ProBNP;
13. Электрокардиография;
14. Эхокардиография;
15. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек;
16. Ультразвуковая доплерография сосудов почек;
17. Рентгенография придаточных пазух носа;
18. Ортопантограмма;
19. Компьютерная томография грудного сегмента;
20. Спирография.

NB! Специфические исследования в зависимости от нозологии - для определения статуса основного заболевания;

Консультации специалистов:

В целях исключения противопоказаний к ТКМ (наличия хронических заболеваний, потенциальных очагов инфекций, наличия беременности у женщин фертильного возраста) необходим осмотр:

1. Обязательный осмотр терапевта;
2. Обязательный осмотр хирурга;
3. Обязательный осмотр стоматолога (или Челюстно-лицевого хирурга);
4. Обязательный осмотр оториноларинголога;
5. Обязательный осмотр гинеколога (женщинам).

Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

Для выбора режима кондиционирования, определения необходимости ее модификации, а также для определения объемов сопутствующей и сопроводительной терапии по индивидуальным показаниям проводится:

1. Гистологическое исследование биоптата (образования и/или лимфоузла, и/или гребень подвздошной кости);
2. Исследование спинномозговой жидкости (при наличии нейролейкоза в анамнезе);
3. Аспергиллезный антиген;
4. Для женщин фертильного возраста - тест на беременность, экспресс-методом в моче (результат действителен в течении 7 дней), определение ХГЧ;
5. Компьютерная томография с или без контрастирования органов и тканей;
6. ПЭТ/КТ всего тела;
7. Для женщин – УЗИ ОМТ;
8. УЗИ периферических лимфоузлов, плевральной полости;
9. ФГДС;
10. Бронхоскопия с исследованием БАЛ на инфекции вызванные бактериями, вирусами, грибами;
11. Колоноскопия;
12. УЗДГ сосудов различных локализаций;
13. Холтеровское исследование;
14. Суточное мониторирование артериального давления.

2.5 Требования к проведению процедуры/вмешательства.

Требования к оснащению:

Аутологичная ТКМ проводится в условиях отделения трансплантации костного мозга или центре, оснащенном в соответствии с требованиями «Об утверждении правил определения и перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи, а также критерии, согласно которым виды высокотехнологичной медицинской помощи переходят в перечень услуг специализированной медицинской помощи» Приказ МЗ РК от 16 октября 2020 года № ҚР ДСМ-134/2020.

Требования к соблюдению мер безопасности:

Меры безопасности и противоэпидемический режим согласно Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к объектам здравоохранения», утвержденным приказом МЗ РК от 11 августа 2020 года № КР ДСМ -96/2020. Использование НЕРА-фильтров (High-efficiency particulate air) снижает риск развития инфекций, вызванных плесневыми грибами рода *Aspergillus* [4,5].

Требования к подготовке пациента.

Обследование реципиента: Обследование реципиента проводится в соответствии с перечнем обязательных лабораторно-инструментальных исследований указанных выше. Консультации соответствующих узких специалистов при наличии хронических очагов инфекций и/или сопутствующих заболеваний, для проведения санации хронических очагов инфекции и коррекции терапии при необходимости. При отсутствии противопоказаний проводится собрание трансплантационной комиссии, в присутствии пациента и ближайших родственников. Проводится беседа о возможных рисках, осложнениях и исходах, связанных с лечением. Пациент должен подписать информированное согласие на проведение трансплантации костного мозга.

2.5 Методика проведения вмешательства.

Выбор источника ГСК.

Для проведения АутоТКМ в качестве источника ГСК может использоваться костный мозг и периферические ГСК или их комбинация.

Мобилизация и сбор гемопоэтических стволовых клеток крови.

Мобилизация – резкое увеличение количества гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в периферической крови под воздействием ростовых факторов.

Цель мобилизации – заготовка адекватного количества CD34+клеток, достаточного для выполнения одной или двух трансплантаций.

Группа итальянских исследователей GITIMO определила критерии доказанного и вероятного риска неудачи мобилизации ГСК у больных ММ и НХЛ.

К факторам доказанного риска неудачи относятся два параметра: если показатели циркулирующих в крови CD34+ не достигают 20 клеток в 1 мкл на 4-6-й дни после старта Г–КСФ или же заготовлено менее 2×10^6 CD34+ клеток/кг за 3 лейкофеза.

Критериями вероятного риска неудачи мобилизации ГСК является наличие предшествующей неэффективной мобилизации ГСК; длительной ХТ или лучевой терапии, использование флюдарабина, алкилирующих препаратов, леналидомида, даратумумаба на предыдущих этапах лечения; продвинутая фаза болезни, потребовавшая проведения как минимум двух линий ХТ. Клеточность костного мозга менее 30% на момент мобилизации и возраст старше 65 лет также являются факторами риска неэффективной мобилизации [6].

Существуют две стратегии мобилизации аутологичных ГСК из КМ в ПК: так называемая «мобилизация в состоянии покоя» (steady state) и мобилизация с помощью химиотерапии.

Г-КСФ в монорежиме («мобилизация в состоянии покоя»): при использовании этого подхода ГСК будут мобилизованы только с помощью цитокинов. Единственным одобренным цитокином для мобилизации является Г-КСФ.

Показания:

- Мобилизация ГСК у здоровых доноров.
- Мобилизация ГСК у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, проведение которым режима «ХТ+Г-КСФ» не является безопасным (при наличии коморбидности, кардиальной патологии, диализ-зависимой почечной недостаточности).
- Повторная мобилизация после неудачи первой мобилизации ГСК схемами, включающими миелосупрессивные препараты.

Одобренные дозы для устойчивой мобилизации: филграстим 10 мкг/кг/день подкожно в течение 5–7 последовательных дней или ленограстим 10 мкг/кг/день подкожно в течение 4–6 последовательных дней. Использование биоаналога G-CSF имеет эквивалентную эффективность [7,8].

Лейкаферез обычно проводится на 5-й день, независимо от того, использовался ли для мобилизации филграстим или ленограстим. Если количество собранных клеток недостаточно, мобилизацию с помощью G-CSF можно продолжить в течение 1–2 дней. Однако если цель сбора не достигнута после третьего лейкофереза, успешная мобилизация маловероятна.

Мобилизация с помощью химиотерапии. Миелосупрессивная ХТ стимулирует пролиферацию стволовых клеток и клеток-предшественниц, что приводит к увеличению выброса ГСК из костного мозга в кровь. Принцип данного режима мобилизации ГСК: пациенту вводится химиопрепарат (или несколько препаратов) согласно соответствующему протоколу лечения, а затем, после развития МТА, начинается стимуляция лейкопоза Г-КСФ.

Использование химиотерапии в сочетании с Г-КСФ является предпочтительным способом мобилизации для пациентов, которым потребуется дальнейшее снижение опухолевой нагрузки.

Рекомендуемая доза цитокинов: 10мкг/кг/день филграстима или 150–300 мкг/м²/день ленограстима соответственно.

Таблица-2. Рекомендуемое начало применения Г-КСФ и начало мониторинга CD34+ для большинства используемых схем мобилизационной химиотерапии [9].

ХИМИОТЕРАПИЯ*	Начало Г-КСФ	Начало мониторинга CD34+
СУ 2-4 g/m ²	День 5	День 10

CAD	День 9	День 13
(R)CHOP/CHOEP	День 6	День 11
(R)DHAP	День 9	День 14
(R)ICE	День 6	День 12
(R)AraC/TT	День 5	День 10
HD-ETO	День 3	День 11
<i>День-1 -первый день применения химиотерапии (без ритуксимаба).</i>		

**смотреть в соответствующих КП по лимфоопролиферативным заболеваниям.*

Начало лейкофереза показано при достижении количества клеток CD34+ >20/мкл.

Общепринятый минимальный объем клеток CD34+ для трансплантации составляет 2×10^6 клеток/кг массы тела. Однако более высокие показатели выхода $2,5-5 \times 10^6$ клеток CD34+/кг массы тела были связаны с более быстрым восстановлением кроветворения, снижением госпитализации, переливаний крови и антибиотикотерапии [10,11].

Кроме того, недавнее исследование показало лучшую общую выживаемость в течение 5 лет, когда пациентам трансплантируют большее количество клеток CD34+ ($>2,65 \times 10^6$ /кг) [12].

Тактика ведения «плохих мобилизаторов»:

«Плохие мобилизаторы» определяются как пациенты с менее чем 2×10^6 собранных клеток CD34+/кг или пациенты, мобилизующие менее 20 клеток CD34+/мкл в ПК. В целом, есть две группы плохих мобилизаторов: прогнозируемые и доказанные плохие мобилизаторы [10].

В случае неадекватной мобилизации следует рассматривать добавление плериксафора. Рекомендуемая доза 240 мкг/кг/день подкожно или 20 мг абс. у взрослых пациентов с массой тела до 83 кг.

Применение плериксафора рекомендовано рассмотреть если у пациента уровень CD34+ клеток ниже 20/мкл. В «серой зоне» между 10 и 20 CD34+ клеток/мкл решение об использовании плериксафора принимается на основе характеристик заболевания и истории лечения. Кроме того, если невозможно собрать хотя бы 1/3 от цели сбора с помощью первого сеанса афереза, следует применить плериксафор в качестве спасательной стратегии из-за высокого риска неудачи мобилизации [10, 13].

При мобилизации Г-КСФ в монорежиме, филграстим вводят в дозе 10 мкг/кг/сутки, подкожно утром. Плериксафор назначается на 4-5 день мобилизации, за 9-11 часов до лейкофереза.

Если CD34+ все еще <10/мкл у пациентов с химиомобилизацией на 12–14 день и количество лейкоцитов увеличивается, плериксафор также рекомендован за 9-11 часов до лейкофереза [14].

Таблица-3. Минимальные и оптимальные уровни ГСК для ТКМ, EBMT 2024.

Количество клеток	Аутологичная	Аллогенная
-------------------	--------------	------------

CD34+	трансплантация	трансплантация
Минимальное количество клеток CD34+ на одну трансплантацию (источник костный мозг)	2*10⁶CD34+ клеток/кг веса реципиента	2*10 ⁶ CD34+ клеток/кг веса реципиента
Минимальное количество клеток CD34+ на одну трансплантацию (источник периферическая кровь)	2*10⁶CD34+ клеток/кг веса реципиента	4*10 ⁶ CD34+ клеток/кг веса реципиента
Оптимальное количество клеток CD34+ на одну трансплантацию (источник периферическая кровь)	2.5–5*10⁶CD34+ клеток/кг веса реципиента¹	5–8*10 ⁶ CD34+ клеток/кг веса реципиента ¹
¹ или выше, если предполагается дальнейший процессинг		

Процедура инфузии ГСК

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

Перед инфузией клеточного продукта необходимо убедиться, что выполнены следующие условия:

- Пациент подписал добровольное информированное согласие на трансплантацию.
- Пациенту на момент введения гемопоэтических стволовых клеток установлен ЦВК.
- При необходимости проведения плазмафереза и/или гемодиализа инфузия ГСК выполняется до и/или через сутки после завершения этих процедур.
- За 30 мин до введения ГСК проводится премедикация антигистаминными препаратами и/или нестероидными противовоспалительными препаратами.
- После получения из лаборатории контейнера с ГСК производится его осмотр: наличие внешних повреждений и/или посторонних примесей в контейнере (сгустки, фрагменты костной ткани).

Инфузия клеточного продукта.

- В момент инфузии ГСК введение других препаратов через 1 сосудистый доступ центрального венозного катетера запрещено.
- В момент введения ГСК запрещено проведение плазмафереза и/или гемодиализа.
- Для первого введения выбирают контейнер с максимальной клеточностью. При манипуляциях с контейнером запрещается использовать металлические

инструменты (зажимы, пинцеты и др.). Криоконсервированные ГСК их предварительно размораживают на водяной бане или программном размораживателе при температуре 37°C. После разморозки врач проверяет, что в контейнере отсутствуют остаточные фрагменты льда, после чего прокалывает контейнер системой для инфузии. Система для инфузии должна иметь фильтр размером от 150–260 микрон (обычная система для инфузии крови имеет фильтр в 175 микрон). Перед началом инфузии сверяет Ф.И.О пациента и Ф.И.О на контейнере.

- Начальная скорость введения ГСК составляет 3–5 мл/мин (4–5 мин), после чего скорость можно увеличить до максимально возможной. В случае развития осложнений инфузия ГСК из следующего контейнера не проводится до хотя бы частичного их купирования.
- Во время ауто-ТГСК криоконсервированные пакеты должны быть разморожены, а ПГСК должны быть реинфузированы в течение максимального промежутка времени 20 минут после размораживания с использованием стандартных фильтров для переливания, чтобы свести к минимуму вредное воздействие ДМСО на ГСК.
- После завершения инфузии ход ЦВК, который был использован для трансплантации, промывают физиологическим раствором. Далее пациент находится под пристальным наблюдением медицинского персонала.
- На следующий день после инфузии пациенту выполняют общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, исследование крови на уровень билирубина и его фракций.

Осложнения и их лечение при инфузии клеточного продукта.

- Негемолитические трансфузионные реакции (лихорадка, озноб, аллергическая реакция).
- Токсичность реагентов, используемых при криоконсервировании (тошнота, рвота).
- Гемолитические трансфузионные реакции.

При возникновении осложнений во время и после инфузии клеточного продукта для их купирования проводится введение глюкокортикостероидов, форсированный диурез, десенсебилизирующие препараты. При необходимости - вызов врача анестезиолога-реаниматолога для решения вопроса о переводе пациента в отделение интенсивной терапии.

Принципы кондиционирования.

Цель высокодозной химиотерапии (кондиционирования) - устранение оставшихся после противоопухолевой терапии опухолевых клеток с минимальным токсическим воздействием на системы органов.

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

Рабочие определения интенсивности режимов кондиционирования.

Режим кондиционирования	Определение
MAC	После кондиционирования в течение 1-3 недель развивается глубокая панцитопения и миелоабляция. Панцитопения длительная, как правило необратимая, и в большинстве случаев со смертельным исходом, если не происходит приживания ГСК и восстановления кроветворения
NMA	Режим кондиционирования, после которого цитопения не глубокая и не продолжительная и кроветворение может восстановиться при отсутствии поддержки ГСК.
RIC	Режим, который не может быть отнесен к MAC или NMA.

Режимы BEAM, ранее также относили к режимам пониженной интенсивности, но в настоящее время считают миелоаблативным.

Бендамустин менее токсичен в сравнении с кармустином и может использоваться в режиме BeEAM вместо кармустина. Бендамустин также может использоваться для предтрансплантационного кондиционирования в комбинации с мелфаланом при множественной миеломе или флударабином и ритуксимабом (BFR) при лимфомах. Внутривенный бусульфан в сравнении с пероральной формой менее токсичен: ниже риск развития веноокклюзионной болезни и меньше летальность, связанная с трансплантацией.

Классические режимы кондиционирования

MAC: BEAM										
Название препарата	Доза	Способ введения	Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТКМ
Кармустин	300 мг/м ² /сут	Д-7, развести в 200-250 мл физиологического раствора, в течение 1 часа	+							
Этопозид	200 мг/м ² /сут	с Д-6 по Д-3; развести в 200 -250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в		+	+	+	+			

		течение 1 часа								
Цитарабин	400 мг/м ² /сут	с Д-6 по Д-3; развести в 200-250 мл физиологического раствора, в/в инфузия, в течение 1 часа	+	+	+	+				
Мелфалан	140 мг/м ² /сут	Д-2; развести в 200- 250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30 минут						+		
При CD20+ в схему кондиционирования добавляется Ритуксимаб в дозе 375 мг/м ² .										

МАС: HD-Mel						
Название препарата	Доза	Способ введения	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТКМ
Мелфалан	70-100 мг/м ² /сут	Д-3, Д-2; развести в 200-250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30 минут	+	+		
возможно введение препарата в полной дозе на -2Д.						

МАС: BeEAM											
Название препарата	Доза	Способ введения	Д-8	Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТКМ
Бендамусти н	200 мг/м ² /су т	Д-8, Д-7, развести в 200-250 мл физиологического раствора, в/в инфузия, в течение 1 часа	+	+							
Этопозид	200	с Д-6 по Д-3;			+	+	+	+			

	мг/м ² /сут	развести в 200-250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30-60 минут			+	+	+	+			
Цитарабин	400 мг/м ² /сут	Д-6 по Д-3; развести в 200-250 мл физиологического раствора, в/в инфузия, в течение 1 часа			+	+	+	+			
Мелфалан	140 мг/м ² /сут	Д-2; развести в 200-250мл физиологического раствора, в/в инфузия, в течение 30-60 минут							+		
При CD20+ в схему кондиционирования добавляется Ритуксимаб в дозе 375 мг/м ² .											

МАС: BU/Cy (Peter J. Tutschka) (для лимфом с поражением ЦНС).											
Название препарата	Доза	Способ введения	Д-8	Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТКМ
Бусульфан	4 мг/кг/сут	С Д-8 по Д-5, разделить на 4 приема 06.00, 12.00, 18.00, 24.00, внутрь	+	+	+	+					
Циклофосфамид	60 мг/кг/сут	Д-3, Д-2; развести в 1000 мл физиологического раствора, в/в инфузия, в течение 2-3 часов, не ранее, чем ч/з						+	+		

		24ч после Бусульфана.										
Месна	120 мг/кг/сут	Д-3, Д-2 в/в инфузия, начать за 3 часа до циклофосфамида, в течение 24 часов.							+	+		
С целью профилактики судорог: Леветирацетам 500мг-1000*2р/сут - начало приема за 24ч до Бусульфана, завершение приема через 24ч от последнего приема Бусульфана.												

RIC: BFR (для неходжкинских лимфом)												
Название препарата	Доза	Способ введения	Д- 13	Д- 12 Д- 7	Д -6	Д - 5	Д - 4	Д - 3	Д - 2	Д - 1	Д 0 Т К М	Д +
Ритуксимаб	375 мг/ м2/сут	Д-13, в/в инфузия. Начальная скорость 1мл/ч – максимальная 10мл/ч	+									
Ритуксимаб	1000 мг/ м2/сут	Д-6 и Д+1, в/в инфузия. Начальная скорость 1мл/ч – максимальная 10мл/ч			+							+
Флударабин	30 мг/м2/с ут	С Д-5 по Д-3, развести в 200-250 мл физиологическог о раствора, в/в инфузия, в течение 1 часа				+	+	+				
Бендамустин	130 мг/м2/с ут	С Д-5 по Д-3, развести в 200-250 мл физиологическог о раствора,				+	+	+				

		в/в инфузия, в течение 1 часа										
Доза бендамустина может варьироваться: 70, 90, 110 или 130 мг/м ² /сут, в зависимости от степени токсичности.												

RIC: Flu/Be							
Название препарата	Доза	Способ введения	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТКМ
Флударабин	30 мг/м ² /сут	С Д-4 по Д-2, развести в 200-250 мл физиологического раствора, в/в инфузия, в течение 1 часа	+	+	+		
Бендамустин	130мг/м ² /сут	С Д-4 по Д-2; развести в 200-250 мл физиологического раствора, в/в инфузия, в течение 1 часа	+	+	+		

NMA: Flu/Cy/TBI (для лимфом)									
Название препарата	Доза	Способ введения	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТКМ
Флударабин	30 мг/м ² /сут	С Д-6 по Д-2, развести в 200-250 мл физиологического раствора, в/в инфузия, в течение 1 часа	+	+	+	+	+		
Циклофосфамид	14,5 мг/кг/сут	Д-6, Д-5; развести в 500 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 1 часа,	+	+					

		не ранее							
Месна	14,5 мг/кг/сут	Д-6, Д-5. Начать за 3 часа до циклофосфамида, в течение 24 часов	+	+					
TBI	200 сGy	Д-1, 7 сGy в минуту						+	

NMA: Су/TBI (для лимфом)									
Название препарата	Доза	Способ введения	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0	ТКМ	
Циклофосфамид	14,5 мг/кг/сут	Д-4, Д-3; развести в 500 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 1 часа	+	+					
Месна	14,5 мг/кг/сут	Д-4, Д-3. Начать за 3 часа до циклофосфамида, в течение 24 часов	+	+					
TBI	200 сGy	Д-1, 7сGy в минуту					+		

NMA: Flu/TBI (для лимфом)									
Название препарата	Доза	Способ введения	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТКМ
Флударабин	30 мг/м2/сут	С Д-6 по Д-2, развести в 200-250 мл физиологического раствора, в/в инфузия, в течение 1 часа	+	+	+	+	+		
TBI	200 сGy	Д-1, 7 сGy в минуту						+	

NMA: TBI (для лимфомы)			
Название препарата	Доза	Способ введения	Д0 ТКМ
TBI	2Gy	Д0, 7 сGy в минуту	+

NMA: Thio/Cy(для лимфомы)								
Название препарата	Доза	Способ введения	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТКМ
Тиотепа	5 мг/кг/сут	Д-5 и Д-4 развести в 200-250 мл физиологического раствора, в/в инфузия, в течение 1 часа	+	+				
Циклофосфамид	50 мг/кг/сут	Д-3, Д-2; развести в 1000 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 2-3 часов			+	+		
Месна	100 мг/кг/сут	Д-3, Д-2. Начать за 3 часа до циклофосфамида, в течение 24 часов			+	+		

Sy+hATG (для РС)								
Название препарата	Доза	Способ введения	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТКМ
Циклофосфамид	50 мг/кг/сут	С Д-5 по Д-2; развести в 1000 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 2-3 часов	+	+	+	+		
Месна	100 мг/кг/сут	С Д-5 по Д-2, в/в на перфузоре в течении	+	+	+	+		

		24-х часов. Начало введения за 3 часа до циклофосфида						
Антитимоцитарный глобулин лошадиный	20мг/кг/сут	с Д-4 по Д-2; развести в 400-500 мл раствора физиологического раствора; 12-ти часовая инфузия, после кожной пробы		+	+	+		

Трансфузионная поддержка

Все готовые компоненты крови (эритроцитарная взвесь, концентраты тромбоцитов, трансфузии гранулоцитов) подлежат облучению [15].

Рекомендуется, облучение не менее 25 Гр и не более 50 Гр для всех компонентов крови. (Европейский комитет (частичное соглашение) по переливанию крови) [15].

Пациентам, перенесшим ТКМ, необходимо переливать облученные продукты крови (не менее чем за 2 недели до сбора стволовых клеток) [15].

Таблица-4. Показания к проведению трансфузий компонентами крови.	
Абсолютные показания к переливанию концентрата тромбоцитов	Абсолютные показания к переливанию эритроцитарной взвеси [16,17]
Уровень тромбоцитов $\leq 10 \cdot 10^9/\text{л}$ – пациентам без кровотечений и лихорадки для профилактики кровотечения	Гемоглобин 70–80 г/л для взрослых пациентов со стабильной гемодинамикой ^а .
Уровень тромбоцитов $\leq 20 \cdot 10^9/\text{л}$ - пациентам с активным кровотечением, лихорадочными состояниями или активными инфекциями	
Уровень тромбоцитов $\leq 20 \cdot 10^9/\text{л}$ (или даже выше 20) - в случае специфической токсичности, связанной с трансплантацией, которая может увеличить риск кровотечения (мукозит, геморрагический цистит или	

диффузное кровотоечение), тщательного наблюдения, оправданным.	альвеолярное на основании клинического может быть	
<i>“Ограничительный порог переливания эритроцитарной взвеси 80г/л рекомендуется пациентам с существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.</i>		

Ранние осложнения.

Высокие дозы химиопрепаратов и ионизирующего облучения, применяемые в режиме кондиционирования, оказывают влияние на все органы и ткани пациента, вызывая ранние и поздние (вторичные) осложнения. Существует ряд осложнений, инициирующим фактором которых, является повреждение эндотелия, вследствие воздействия химиопрепаратов и/или ионизирующего облучения. Данные осложнения развиваются в течение 30 – 60 дней после проведения ТКМ, имеют клинические особенности, но четкие диагностические критерии отсутствуют.

Геморрагический цистит (ГЦ).

Тяжелое осложнение раннего посттрансплантационного периода, ассоциированное с инфекционными заболеваниями и/или применением высоких доз ЦФ. В зависимости от времени возникновения после ТКМ, определяется как ранний и поздний.

Ранний ГЦ обычно возникает во время или в течение 48 часов после окончания режима кондиционирования и является результатом прямого токсического воздействия метаболитов ЛС и радиотерапии на слизистую оболочку мочевого пузыря.

Поздний ГЦ обычно начинается примерно во время приживления нейтрофилов (2–4 недели) вплоть до второго-третьего месяца после ТКМ.

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

Оценка степени гематурии:

- 1 степень – обнаружение эритроцитов только при микроскопическом исследовании;
- 2 степень – обнаружение эритроцитов при микроскопической оценке;
- 3 степень – образование сгустков, без задержки мочи;
- 4 степень – задержка мочи, вследствие обтурации мочевыводящих путей сгустками, требующая хирургического вмешательства.

С целью предупреждения раннего геморрагического цистита, при включении высоких доз ЦФ в режим кондиционирования и/или профилактики РТПХ,

необходимо использовать гипергидратацию и Уромитексан, в дозе 2 раза превышающей дозу ЦФ (соотношение 2:1) в виде 24-часовой инфузии. Введение урометиксана должно быть начато за 3 часа до инфузии ЦФ.

Основным фактором риска **позднего** ГЦ является инфицирование полиомавирусом ВК (ВКРyV), тогда как другие вирусы, такие как аденовирус, цитомегаловирус и полиомавирус-JC, встречаются редко [18,19].

Факторы риска:

- тип режима кондиционирования (MAC > RIC);
- использование в режиме кондиционирования ATG, ЦФ или BU;

Диагноз **ГЦ ассоциированного с полиомавирусом ВК (ВКРyV)** устанавливается при наличии [19]:

- макрогематурии (>2 степени);
- клинических симптомов (признаков) цистита: дизурия, учащенное мочеиспускание, боли внизу живота;
- высокой вирусурии: ВКРyV >10⁷;
- у 2/3 пациентов также имеется виремия ВКРyV >10³.

Дополнительно: необходимо исключить другие инфекционные и неинфекционные причины ГЦ. Выявление признаков воспаления мочевого пузыря (отек и утолщение стенки мочевого пузыря), а также наличие внутрипузырных сгустков или обструкцию мочевыводящих путей методами инструментальной диагностики (УЗИ, КТ).

Лечение геморрагического цистита

Адекватная гидратация – 3 л/м²/сут, в сочетании с интенсивной поддержкой концентратом тромбоцитов. Непрерывное орошение мочевого пузыря физиологическим раствором (трансуретрально). Применение прокоагулянтов противопоказано, так как, они способствуют образованию сгустков в мочевом пузыре.

Цидофовир — аналог нуклеотида, ингибирующий ДНК нескольких вирусов, включая ВКРyV.

Длительный период полувыведения (15–65 ч) позволяет вводить препарат каждые 1–2 недели. Нефротоксичность ограничивают с помощью физиологического раствора и применения пробенецида, который ингибирует захват и транспорт цидофовира в эпителиальные клетки почечных канальцев. Единого мнения относительно оптимальной дозы, способа введения и частоты введения не существует:

1 вариант: внутривенное введение цидофовира, 3–5 мг/кг массы тела, еженедельно или раз в 2 недели, вместе с пробенецидом для предотвращения нефротоксичности. При данной схеме применения, у 18% пациентов наблюдается легкое или умеренное повышение уровня креатинина в сыворотке[20].

2 вариант: внутривенное введение низких доз цидофовира, 0,5–1,5 мг/кг массы тела, 1–3 раза в неделю, без пробенецида. У 20% пациентов наблюдается легкая или умеренная почечная токсичность[21].

3 вариант: в качестве альтернативы цидофовир можно вводить внутрипузырно для снижения риска нефротоксичности в дозе 5 мг/кг/массы тела 1 раз в неделю с пережатием мочевого катетера в течение 1–2 часов, при этом частота ответа составляет около 50%[22].

Клинический ответ определяется следующим образом:

- **полный ответ** - полное улучшение симптомов с отсутствием гематурии;
- **частичный ответ** - снижение степени тяжести симптомов с сохраняющейся гематурией;
- **отсутствие ответа** - сохранение или ухудшение мочевых симптомов или степени гематурии;
- **рефрактерность** – отсутствие ответа через 2 недели поддерживающей терапии.

Цистоскопическое нанесение фибринового клея [23,24] на поврежденную кровоточащую слизистую оболочку мочевого пузыря сопровождалось эффективностью в 83% случаев, при этом в большинстве случаев эффект наступал после одного или двух использований фибринового клея.

Плазма обогащенная тромбоцитами (ПОТ) [25,26], также известная как аутологичный тромбоцитарный гель, представляет собой суспензию собственных тромбоцитов пациента в плазме, не содержащую лейкоцитов. Различные факторы роста, секретируемые тромбоцитами, присутствующими в ПОТ [такие как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β)], и плазменные белки (такие как фибрин и фибронектин) предположительно ускоряют восстановление в различных тканях организма.

При неэффективности консервативных мер, возможно использование селективной эмболизации артерий мочевого пузыря, катетеризацию обоих мочеточников, с выключением мочевого пузыря, наложение эпицистостомы, при не эффективности всех лечебных мероприятий как крайняя мера – цистэктомия.

Синдром синусоидальной обструкции/Веноокклюзионная болезнь печени [27,28].

Синдром синусоидальной обструкции (СОС), также известный как веноокклюзионная болезнь (ВОБ) — это опасное для жизни осложнение, возникающее после ТКМ. Клинические проявления включают гепатомегалию, гепаталгию, задержку жидкости с асцитом, увеличение веса, рефрактерную к переливанию тромбоцитопению и желтуху. ВОБ обычно постепенно

разрешается в течение нескольких недель; тем не менее, у пациентов с тяжелой формой уровень смертности очень высок (>80%). Общая заболеваемость СОС/ВОБ у взрослых может быть оценена примерно в 5–15%, но она значительно варьируется в зависимости от наличия факторов риска и интенсивности режима кондиционирования.

Таблица-5. Немодифицируемые и модифицируемые факторы риска СОС/ВОБ (взрослые).
Немодифицируемые факторы риска (жирным шрифтом выделены факторы риска с самым высоким отношением).
Вторая ТГСК: Продвинутые стадии заболевания (больше второй полной ремиссии или рецидива); Первичная диагностика иммунодефицита; Генетические факторы (полиморфизм GSTM1, аллель C282Y и гаплотип MTHFR 677CC/1298CC). Пациенты старшего возраста Высокий уровень трансаминаз Индекс Карновского ниже 90% Метаболический синдром Женщина принимающие норэтистерон Гепатотоксичные препараты Перегрузка железом (>1.000 нг/мл) Билирубин в сыворотке > 60мкмоль/л Трансаминазы >2.5 норм Существующее заболевание печени: фиброз печени, цирроз, и активный вирусный гепатит Облучение брюшной полости или печени
Модифицируемые факторы риска и рекомендуемые профилактические меры
Кондиционирование: Высокодозные (миелоаблативные) режимы Пероральный или высокие дозы бусульфана Высокие дозы треоосульфана Режимы основанные на высоких ТВІ Питание: Использование парентерального питания

Таблица-6. Диагностические критерии ВОБ [29,30].

Вероятная	Клиническая	Доказанная
Должно присутствовать 2 из нижеперечисленных	Билирубин ≥ 2 мкмоль/л и 2 из нижеперечисленных	Гистологически доказанная ССО/ВОБ или гемодинамически доказанная ВОБ: градиент

Таблица-6. Диагностические критерии ВОБ [29,30].

Вероятная	Клиническая	Доказанная
критериев: – Билирубин ≥ 35 мкмоль/л – Гепаталгия – Прибавка в весе $>5\%$ – Асцит – Признаки ВОБ по УЗИ и/или эластографии	критериев: – Болезненная гепатомегалия – Прибавка в весе $>5\%$ – Асцит	давления в печеночных венах ≥ 10 mmHg
Время начала	Время начала	
В первые 21Д от ТГСК: классическая ВОБ	>21 Д от ТГСК: поздняя ВОБ	

NB! эти симптомы/признаки не должны быть связаны с другими причинами.

Таблица-7 Градация степени тяжести ВОБ [31,32].

	Легкая ^a	Средняя ^a	Тяжелая	Очень тяжелая—ПОН ^b
Время с момента появления клинических симптомов ВОБ	>7 дней	5–7 дней	≤ 4 дней	Любое время
Билирубин (мкмоль/л)	≥ 35 and < 52	≥ 52 and $< 85,5$	$\geq 85,5$ and $< 136,7$	$\geq 136,7$
Динамика билирубина			Удвоение в течении 48ч	
Трансаминазы	$\leq 2 \times$ норм	> 2 и $\leq 5 \times$ норм	> 5 и $\leq 8 \times$ норм	$> 8 \times$ норм
Прибавка в весе			$\geq 5\%$	$\geq 10\%$

Таблица-7 Градация степени тяжести ВОБ [31,32].

	Легкая ^а	Средняя ^а	Тяжелая	Очень тяжелая— ПОН ^б
Функция почек (креатинемия)	Исходный уровень при трансплантации	$<1.5 \times$ от исходного уровня	≥ 1.5 и $<2 \times$ от исходного уровня	$\geq 2 \times$ от исходного уровня или СПОН ^б

Пациенты относятся к какой-либо из категорий при наличии 2х и более критериев. Если пациенты соответствуют 2 или более критериям в 2 различных категориях, они должны быть классифицированы в наиболее тяжелую категорию между обеими.

^а При наличии 2 и более факторов риска СОС/ВОД пациенты должны относиться к высшей группе риска.

^б Пациенты с полиорганной недостаточностью должны быть классифицированы как очень тяжелые. Полиорганная недостаточность определяется как поражение ≥ 2 органов по шкале SOFA с показателем ≥ 2 или увеличение ≥ 2 или дисфункция органа для пациентов с поражением основного органа.

Важно оценить тяжесть СОС/ВОБ при постановке диагноза; тем не менее, у некоторых пациентов СОС/ВОБ ухудшается, и мы должны четко указывать, когда мы назначаем степень тяжести СОС/ВОБ, принимаем ли мы во внимание тяжесть при постановке диагноза или общую наивысшую степень тяжести, независимо от времени оценки.

Профилактика

Рекомендуется введение урсодезоксихолевой кислоты в дозе 12мг/кг/сут с начала кондиционирования до +90 дня после трансплантации [33].

Лечение ВОБ

Дефибротид остается единственным средством для лечения тяжелой формы СОС/ВОБ и должен быть начат как можно скорее у таких пациентов, а также у пациентов с ВОБ средней тяжести [34]. Дефибротид назначают в дозе 25 мг/кг/день в течение не менее 14–21 дня и до исчезновения всех симптомов ВОБ [35].

Синдром приживления (СП) [36,37,38].

Этот синдром также называют: *имплантационным синдромом капиллярной утечки; синдромом аутоагрессии; респираторным дистрессом приживления; асептическим септическим шоком и аутологичной РТПХ*. Развивается в результате эндотелиальной дисфункции, вызванной массивным выбросом

активированных лейкоцитов и провоспалительных цитокинов во время сложного процесса приживления, а также всеми факторами, которые повреждают эндотелий во время кондиционирования.

Факторы риска: повышенная клеточность, использование ДМСО при криоконсервации.

Б – большие критерии.

Таблица-8. Диагностические критерии синдрома приживления	
Автор	Maiolino et al.[39]
Клинические критерии	1Б + 1м
Часы до/после приживления (П)	24 < П < любое, после
Неинфекционная лихорадка	Б
Сыпь >25% поверхности тела	м
Отек легких/гипоксия [1]	м
Набор веса >2.5% от исходного	м (>3% от исходного)
Печеночная/почечная дисфункция	—
Энцефалопатия	—
Диарея (≥ 2 эпизодов)	м

м – малые критерии

Уровень СРБ >60 мг/л (обычно до 100–150 мг/л) в начале лихорадки имеет отличную положительную и отрицательную прогностическую ценность (90% и 90% соответственно) и служит для мониторинга ответа на лечение.

Лечение.

1. Отмена колониестимулирующих факторов. Забор анализов на бак.посевы крови, зева и прямой кишки. Начать АБТ широкого спектра.

2. Через 48ч, оценить эффект от АБТ и результаты культур, и не отменяя АБТ, начать метилпреднизолон 1 мг/кг каждые 12ч внутривенно (×3 дня) и постепенно снижать дозу в течение недели. Задержка начала лечения может привести к полиорганной недостаточности.

При раннем лечении стероидами быстрое разрешение картины наблюдается в >90% случаев (уровни СРБ являются хорошими индикаторами ответа). Если нет быстрого улучшения, необходимо рассмотреть другие диагнозы. В редких случаях наблюдаются рецидивы при прекращении приема стероидов.

Синдром предприживления: в отличие от СП, развивается раньше приживления примерно на +7Д, за 10-11 дней до приживления. Лечение аналогично СП [40].

Синдром капиллярной утечки [41,42].

Идиопатический системный капиллярный синдром был описан у здоровых пациентов, у которых наблюдался эпизодический кризис гипотонии/гипоперфузии, гипоальбуминемии и тяжелого генерализованного отека (болезнь Кларксона). Очень похожие эпизоды также были описаны после введения ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α , ГМ-КСФ и Г-КСФ и в контексте ТГСК.

Диагноз синдрома капиллярной утечки после ТГСК может быть установлен, при наличии:

- Увеличение веса $>3\%$ от исходного за 24ч, не оправданное перегрузкой жидкостью.
- Генерализованный отек (асцит, перикардальный или плевральный выпот).
- Отсутствие ответа на 24ч лечения фуросемидом (не менее 1 мг/кг).
- Нередко наблюдается тахикардия, гипотония, преренальная почечная недостаточность и гипоальбуминемия.

Лечение симптоматическое, использование ГКС. Отмена колониестимулирующих факторов.

Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с ТКМ [43,44,45].

ТА-ТМА является редким, но довольно серьезным осложнением ТКМ, проявляется у 12-15% пациентов. ТМА является многофакторным заболеванием, при котором, генерализованная дисфункция эндотелия приводит к микроангиопатической гемолитической анемии, с активацией тромбоцитов и образованием тромбов в микроциркуляторном русле. Эти процессы вызывают повреждение конечных органов и имеют неблагоприятные исходы, особенно при повреждении почек. Выраженность ТМА может варьировать от умеренной (самоограничивающейся формы) до неконтролируемой молниеносной болезни с летальным исходом. Причины неоднородности заболевания неизвестны. Полиорганное поражение, как правило, проявляется в виде легочной гипертензии, полисерозита, повреждения желудочно-кишечного тракта, повреждения центральной нервной системы и почек.

Таблица-9. Диагностические критерии ТА-ТМА [46].	
Консенсусные диагностические критерии ТА-ТМА.	
1. Гистологическое подтверждение ЛЮБОГО органа <i>ИЛИ</i>	
2. Клинический диагноз. Диагностические критерии $\geq 4/7$ из нижеперечисленных в течении 14 дней в двух последовательных временных точках	
Анемия ^a	Определяется как одно из следующих: 1. Невозможность достижения независимости от трансфузий крови, несмотря на доказательства приживания нейтрофилов 2. Снижение гемоглобина от исходного уровня на 10 г/л

Таблица-9. Диагностические критерии ТА-ТМА [46].

Консенсусные диагностические критерии ТА-ТМА.

	3. Появление зависимости от трансфузий <i>Исключить другие причины анемии, такие как АИГА и ПЖКА</i>
Тромбоцитопения ^a	Определяется как одно из следующих: 1. Отсутствие приживления тромбоцитов 2. Потребность в переливании тромбоцитов выше ожидаемого 3. Рефрактерность к переливанию тромбоцитов 4. Снижение на 50% от исходного количества тромбоцитов после полного тромбоцитарного приживления
Повышенный уровень ЛДГ	Выше верхней границы нормы для данного возраста
Шизоциты	Присутствие
Артериальная гипертензия	Систолическое АД ≥ 140 мм.рт.ст или диастолическое АД ≥ 90 мм.рт.ст
Повышенный уровень sC5b-9	Выше верхней границы нормы
Протеинурия	≥ 1 мг/мг соотношения белка в моче к креатинину

^aРазъяснение из опубликованной работы Jodele et al., 2015.

Таблица-10. Стратификация риска ТМА [46].

Международная консенсусная стратификация риска в модификации Jodele et al.,

Стандартный риск ТА-ТМА	Высокий риск ТА-ТМА
– Повышенный ЛДГ $< 2 \times$ верхних границ нормы – Отношение белка к креатинину в моче < 1 мг/мг – I стадия острого повреждения почек KDIGO – Нормальный уровень	– Повышенный ЛДГ $\geq 2 \times$ верхних границ нормы* – Отношение белка к креатинину в моче ≥ 1 мг/мг – дисфункция любого органа развившаяся в рамках ТМА (кроме I стадия острого повреждения почек KDIGO) – Повышенный уровень C5b-9 в сыворотке

Таблица-10. Стратификация риска ТМА [46].

Международная консенсусная стратификация риска в модификации Jodele et al.,

Стандартный риск ТА-ТМА	Высокий риск ТА-ТМА
C5b-9	(> верхней границы нормы) – Сопутствующая острая РТПХ II-IV степени * – Сопутствующая системная инфекция (бактериальная или вирусная)

Таблица-11. Лечение ТА- ТМА [46].

Поддерживающая терапия и терапия направленная на лечение ТА-ТМА

- Трансфузионная поддержка.
- Прекратить воздействие возбудителей, если это возможно.
- Лечение инфекции.
- Агрессивное лечение гипертонии.
- Мониторинг на предмет повреждения органов.
- Питание, витаминная поддержка (витамины D, C).

Блокаторы комплемента с зарегистрированным клиническим эффектом:

- **Экулизумаб** (блокатор C5): наиболее перспективный таргетный препарат для лечения опосредованного комплементом ТА-ТМА высокого риска у детей и взрослых, демонстрирующий повышение выживаемости до 70% при ТА-ТМА высокого риска и восстановление функции органов у выживших [47].

Комплемент-блокирующие агенты, которые в настоящее время изучаются в клинических исследованиях для ТА-ТМА:

- Равулизумаб (C5 ингибитор).

Терапевтический плазмообмен (ТПО) при ТА-ТМА: достижение ответа описано при раннем применении ТПО. Является альтернативным методом для пациентов при отсутствии ингибиторов системы комплемента. У пациентов с антителами к фактору H сообщалось о случаях ответа в сочетании с ритуксимабом.

Ритуксимаб: Сообщается о 12/15 ответах на ритуксимаб + ТПЭ [48].

Синдром идиопатической пневмонии (СИП).

Это распространенное альвеолярное повреждение диагностируется при отсутствии активной инфекции нижних дыхательных путей, сердечной или почечной дисфункции и ятрогенной перегрузки жидкостью [49].

Синдром идиопатической пневмонии является неинфекционным повреждением легких после ТГСК, вследствие токсического режима кондиционирования и действия воспалительных цитокинов [50,51]. В настоящее время частота СИП - 7% после МАС с TBI ≥ 12 Гр; 2% после RIC у взрослых.

Обычно развивается в течение первых 120 дней после ТКМ, может наблюдаться между 21 и 180 днями, но встречается редко.

Таблица-12. Диагностические критерии СИП. Для установления диагноза СИП должны присутствовать все следующие критерии:

1. Доказательства обширного альвеолярного повреждения:

- (a) Диффузные инфильтраты на рентгенограммах грудной клетки или КТ
- (b) Симптомы и признаки пневмонии (кашель, одышка, тахипноэ, хрипы)
- (c) Доказательства аномальной физиологии легких.

Увеличение разницы между альвеолярным и артериальным кислородом; необходимость в дополнительной кислородотерапии.

Новые или возросшие рестриктивные нарушения функции легких.

2. Отсутствие активной инфекции нижних дыхательных путей на основании:

(a) БАЛ отрицательный на наличие значимых бактериальных патогенов, включая кислотоустойчивые бациллы, виды *Nocardia* и *Legionella*.

(b) БАЛ отрицательный на патогенные не бактериальные микроорганизмы:

Рутинное культивирование бактерий, грибов и КУБ, а также культивирование во флаконах с оболочкой для выявления ЦМВ.

ПЦР на респираторные вирусы и ЦМВ.

Цитология на наличие включений ЦМВ, грибов и *Pneumocystis jirovecii*.

(c) Другие организмы/тесты, которые также следует учитывать:

ПЦР на метапневмовирус человека, риновирус, коронавирус и HHV6
ПЦР на хламидии, микоплазмы и аспергиллы.

Сыворотка и жидкость БАЛ для видов *Aspergillus*, сывороточный бета-D-глюкан.

3. Отсутствие сердечной дисфункции, острой почечной недостаточности или ятрогенной перегрузки жидкостью как этиологии легочной дисфункции.

Таблица-13. Лечение, прогноз СИП.

Поддерживающие меры	Дополнительная O₂ терапия. Неинвазивная [high-flow nasal O₂, CPAP] или при необходимости инвазивная (механическая) респираторная поддержка. Эмпирическая антибактериальная терапия широкого спектра. Строгий контроль баланса жидкости/гемофильтрации.
Специфическое лечение	Повреждение легких при СИП может происходить двумя путями: зависимым от ФНО-альфа/ЛПС и зависимым от ИЛ6/ИЛ17 определяющими опции лечения [52, 53]: • Метилпреднизолон ≤ 2 мг/кг/день; если нет четкого ответа, рассмотрите возможность как можно скорее: • Анти-ФНОα: этанерцепт 0,4 мг/кг два раза в неделю (максимум 8 доз) + системные стероиды (2 мг/кг/день). • Другие препараты проходящие исследования: –MoAb anti-IL6: тоцилизумаб.
Прогноз	Несмотря на успехи в диагностике и терапии, смертность от СИП у взрослых остается высокой [52].

Диффузное альвеолярное кровотечение [54].

Диффузное альвеолярное кровотечение (ДАК) является следствием повреждения базальной мембраны альвеолярных капилляров. Может быть неинфекционной или инфекционной этиологии. Возникает у 2–14% реципиентов.

Клинические проявления: Обычно наблюдается в течение первого месяца после ТКМ (в среднем 23 дня от ТКМ), чаще в период до приживления; однако позднее начало тоже встречается, примерно в 42% случаев. Клинические проявления такие же, как при СИП. Выраженное кровохарканье встречается редко [55].

Факторы риска: Более высокая заболеваемость наблюдается после ТВИ и высокодозного ЦФ.

Диагностика: диагноз устанавливается на основании результатов БАЛ: прогрессирующее увеличение количества крови в аликвотах жидкости БАЛ по крайней мере в трех сегментарных бронхах, что указывает на наличие крови в альвеолах (или 20% макрофагов, нагруженных гемосидерином, хотя их отсутствие не исключает диагноз, поскольку может пройти 72 часа, прежде чем кровь появится).

Таблица-14. Лечение, прогноз ДАК.

Лечение	–Высокие дозы метилпреднизолона 250–500 мг каждые 6 часов × 5 дней с последующим снижением, однако общий ответ на это лечение низкий даже при сочетании с аминокaproновой кислотой[56].
Прогноз	–Плохой: общая смертность достигает 85% к 100-му дню. Менее 15% пациентов умирают в результате прямого диффузного альвеолярного кровотечения (ДАК), однако частое развитие ПОН увеличивает смертность до >60% (30% при аутоТГСК)[55]. –Прогноз при ДАК, возникающем после ауто-ТГСК, лучше.

Диффузная интерстициальная болезнь легких (Диффузная ИБЛ).

Интерстициальная болезнь легких может возникнуть в любое время после трансплантации.

Диагностика ИБЛ основывается на визуализации, показывающей наличие паренхиматозных затемнений в легких при отсутствии инфекции. На основании КТ легких ИБЛ можно разделить на три типа: организующая пневмония (ОП, 37%), плевропаренхиматозный фиброэластоз (ППФЭ, 13%) и неопределенный (50%). Плевропаренхиматозный фиброэластоз возникает через несколько лет после трансплантации [57,58,59].

Клиническая картина может быть острой, подострой или хронической; в четверти случаев диагноз ставится в реанимации.

Специфическими факторами риска развития ИБЛ являются предшествующее облучение грудной клетки и отсутствие иммуносупрессивной терапии на момент возникновения ИБЛ [57].

В контексте ИБЛ полная оценка функции легких (включая объемы легких и диффузионная способность легких карбона монооксида) полезна для оценки тяжести дисфункции легких и мониторинга эффективности лечения. Сочетание ИБЛ и СОБ, встречается в 25% случаев ИБЛ.

Приживление трансплантата, несостоятельность трансплантата.

Приживление (или гематологическое восстановление) включает: восстановление нейтрофилов, определяемое как первый из трех последовательных дней с абсолютным числом нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$, и восстановление тромбоцитов, определяемое как число тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии переливания тромбоцитов в течение 7 последовательных дней [60].

Несостоятельность трансплантата – крайне редкое осложнение трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), по частоте не превышающее 3–5 % всех случаев реализации данной технологии[60].

Первичная несостоятельность трансплантата - когда восстановление гемопоэза не произошло к +28-му дню после трансфузии гемопоэтических стволовых клеток.

Вторичная несостоятельность трансплантата - подразумевает снижение абсолютного количества нейтрофилов до 0,5 тыс/мкл после первоначального успешного приживления, требующее поддерживающей терапии (переливания крови/тромбоцитов, факторы роста), которое не может быть объяснено рецидивом опухоли, инфекциями или токсическим действием химиопрепаратов. При адекватной дозе стволовых клеток ($CD34+ > 2,5 \times 10^6 /кг$) риск возникновения несостоятельности трансплантата после ауто-ТГСК минимален.

В качестве основных причин несостоятельности трансплантата выделяют недостаточное количество использованных гемопоэтических клеток-предшественников, инфекции, применение некоторых лекарственных препаратов, дефекты микроокружения костного мозга, предшествующую длительную миелосупрессивную химиотерапию и аутоиммунные нарушения. Прогноз неблагоприятный, большинство пациентов умирают из-за инфекции или кровотечения.

Рекомендации по лечению несостоятельности трансплантата: Важно применять их сразу же при подозрении:

1. Г-КСФ для стимуляции нейтрофилов - 5 мкг/кг/сут $\times 10$ дней или до повышения уровня нейтрофилов $\geq 3 \times 10^9/л$, +2 следующих дня.

2. Агонисты рецепторов тромбопоэтина (Эльтромбопаг) - стандартная начальная доза — 50 мг/сутки перорально.

При отсутствии ответа через 2–4 недели дозу можно увеличить до 75–100 мг/сутки (на основе данных по апластической анемии и посттрансплантационным тромбоцитопениям). Данные об использовании аналогов ТПО экстраполированы из исследований по апластической анемии и посттрансплантационным осложнениям. Исследование Bento et al. (2019) показало, что у 60% пациентов с посттрансплантационной тромбоцитопенией наблюдался ответ при средней продолжительности терапии **8 недель**. Эльтромбопаг может быть опробован до перехода к повторной трансплантации, но четкие протоколы дозирования отсутствуют [61,62].

Диагностика, профилактика и лечение инфекционных осложнений.

Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).

Рутинная профилактика ЦМВ при АутоТГСК не проводится.

Лечение ЦМВИ. Различают реактивацию цитомегаловирусной инфекции и ЦМВ болезнь. К реактивации относят случаи выявления антигенов или

нуклеиновых кислот цитомегаловируса (обычно методом количественной ПЦР) без клинических проявлений.

Рекомендаций относительно того, какой уровень ДНК ЦМВ следует использовать как показания к превентивной (упреждающей) терапии нет [63].

1. Ганцикловир (10мг/кг/сут) в/в, валганцикловир (900мг*2р/сут) и фоскарнет 60мг/кг*2р/сут в/в эффективны в предотвращении развития ЦМВ-заболевания у реципиентов ТГСК при превентивном (упреждающем) назначении после обнаружения ЦМВ в крови (виремия). Терапия обычно проводится в течение как минимум 2-х недель, но могут потребоваться более длительные курсы терапии. Повторные реактивации не являются редкостью, и любой из упомянутых выше препаратов может использоваться для повторного лечения [63].

2. Марибавир 400мг *2р/сут внутрь до 8 недель. В рандомизированном контролируемом исследовании показал себя более эффективным, чем другие альтернативы против резистентной или рефрактерной ЦМВИ, и ассоциировался с меньшей токсичностью [64].

Для лечения ЦМВ-болезни также используются вышеуказанные препараты. Продолжительность терапии определяется в каждом конкретном случае, но обычно требуется более длительная терапия по сравнению с упреждающей терапией (6–8 недель).

Профилактика и лечение инфекции, вызванной вирусом Эпштейн-Барра.

Антивирусная профилактика ЭБВ не имеет доказанной эффективности. Всем пациентам перед ауто-ТГСК необходимо определять ДНК- ЭБВ.

Лечение ЭБВ: Большинство случаев реактивации ВЭБ протекают субклинически и не требуют терапии. Противовирусная терапия не эффективна. Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛЗ)– развитие в рамках аутологичной трансплантации ГСК, где применение деплеции Т-клеток не предусмотрено, казуистика. В случае развития данного состояния, тактика ведения такая как и при ПТЛЗ связанной с Алло/гаплоТГСК[65].

Профилактика, лечение инфекции, вызванной вирусами герпес-группы

Реактивация вируса простого герпеса может быть вызвана вирусом 1-го или 2-го типа и обычно связана с локализованным поражением слизистых оболочек в орофациальной области (85–90%) и реже в области пищевода и половых органов. Редкими проявлениями являются пневмония, гепатит, менингит (ВПГ-2) и энцефалит (ВПГ-1).

Профилактика: Ацикловир 250мг/м² или 5 мг/кг в/в каждые 12 часов или пероральный ацикловир 3×200мг–2×800 мг/день, пероральный Валацикловир 2×500 мг/день или Фамцикловир 2×500 мг/день.

Продолжительность профилактики зависит от того, показана ли также профилактика против варицелла-зостер, но ее следует проводить в течение как минимум 30 дней после ТГСК у серонегативных по варицелла зостер пациентов.

Лечение. Ацикловир внутривенно 250 мг/м² или 5 мг/кг каждые 8 часов в течение 7–10 дней является терапией выбора при тяжелом поражении слизистых оболочек или внутренних органов, вызванном вирусом простого герпеса.

Ацикловир от 200мг до 400мг*5р/день перорально, Валацикловир 500мг*2р/день или Фамцикловир 500мг*2р/день в течение 10 дней рассматриваются как альтернативы при менее серьезных проявлениях заболевания ВПГ.

При пневмонии, менингите и энцефалите, вызванных вирусом герпеса, рекомендуется внутривенное введение Ацикловира в дозе 500 мг/м² или 10 мг/кг каждые 8 часов в течение не менее 14–21 дня.

Резистентность встречается примерно у 5–15% пациентов и обусловлена мутацией в тимидинкиназе ВПГ. Фоскарнет или цидофовир являются препаратами второй линии.

Профилактика, лечение гриппа.

Наиболее важной профилактической мерой является ежегодная вакцинация инактивированной вакциной против гриппа, желательно через 6 месяцев после ТГСК.

Стандартная терапия заключается в применении ингибиторов нейраминидазы, в основном осельтамивира 75мг*2р/сут в течении 5-10-дней или занамивира 5 мг*2 раза/сут. Суточная доза - 10-20 мг в течении 5-10-дней. Терапию следует назначать как можно скорее в ходе болезни: в течение первых 2-х суток с момента развития симптомов заболевания гриппом.

Профилактика вирусного гепатита В [66].

Пациентам с положительным ДНК-HBV или HBsAg – необходимо проводить противовирусную профилактику. Тенофовир (ограниченный опыт у пациентов с ТГСК) или Энтекавир являются препаратами выбора, терапия которыми начинаются до режима кондиционирования и продолжается по крайней мере в течение 1 года после ТГСК и дольше, если определяется вирусная нагрузка.

После прекращения противовирусной профилактики рекомендуется проводить мониторинг HBV каждые 3 месяца, поскольку описана поздняя реактивация с молниеносным гепатитом.

Пациенты с положительным результатом теста на анти-HBc, но отрицательным результатом теста на HBsAg/ДНК-HBV:

Для профилактики гепатита HBV у этих пациентов можно использовать две стратегии: Профилактика противовирусными препаратами или превентивная терапия с мониторингом ДНК-HBV. ECIIL рекомендует противовирусную профилактику (тенофовиром или энтекавиром) всем пациентам с положительным результатом теста на анти-HBc, проходящим ТКМ.

Европейская ассоциация по изучению печени рекомендует проводить противовирусную профилактику, когда риск реактивации HBV высок ($>10\%$) (EASL 2017). Для пациентов с умеренным ($<10\%$) или низким (1%) риском реактивации обычно рекомендуется упреждающая терапия, а не профилактика. Упреждающая терапия основана на мониторинге HBsAg и ДНК HBV каждые 1–3 месяца и начале противовирусного лечения как можно раньше, как только будет обнаружена ДНК HBV или произойдет сероконверсия HBsAg, независимо от уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ)[67].

Вакцинация [68].

Рекомендуется вакцинация анти-HBc-отрицательных и анти-HBs-отрицательных пациентов после ТГСК. Для достижения анти-HBs-ответа у пациентов с ослабленным иммунитетом (0–1–2–6 месяцев) могут потребоваться двойные дозы вакцины. Вакцинация может снизить риск обратной сероконверсии у анти-HBc-положительных пациентов.

Лечение. У кандидатов на ТГСК с хроническим гепатитом, подтвержденным биопсией или положительным результатом теста на HBsAg или высоким уровнем ДНК- HBV, процедуру трансплантации следует по возможности отложить, а противовирусную терапию следует проводить в течение 3–6 месяцев до подготовки.

Лечение пациентов с острым или хроническим гепатитом В должно проводиться совместно с гепатологом.

Профилактика вирусного гепатита С [69].

Все пациенты должны быть проверены на ВГС перед трансплантацией серологическим методом и методом ПЦР на РНК-ВГС.

Инфекция, вызванная ВГС, не исключает ТГСК, но возможное наличие фиброза печени или наличие цирроза и гипертонии у пациентов с РНК ВГС (+) необходимо оценивать до трансплантации. Фиброз печени является фактором риска ВОБ и токсичности лекарственных препаратов. Тем не менее, инфекция ВГС не влияет на 10-летнюю выживаемость.

В случаях спонтанной или вызванной лечением элиминации вируса антитела к ВГС сохраняются пожизненно при отсутствии РНК ВГС. Пациенты, которые успешно элиминировали ВГС в прошлом, не подвержены риску реактивации, но возможно повторное инфицирование ВГС.

У инфицированных пациентов рекомендуется проводить тщательный мониторинг показателей функции печени и РНК-ВГС.

Вакцины от вируса гепатита С не существует, поэтому профилактика заражения зависит от снижения риска контакта с вирусом в медицинских учреждениях и отказа от личных практик, связанных с риском передачи инфекции (небезопасный секс, инъекционные наркотики, татуировки, иглоукалывание и пирсинг и т.д.).

У пациентов с положительным результатом теста на РНК ВГС и значительным фиброзом печени следует рассмотреть возможность применения ССО-щадящих схем лечения.

Наличие положительного результата теста на РНК ВГС у пациента не является противопоказанием к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, однако следует рассмотреть возможность проведения противовирусной терапии, если это возможно, чтобы отложить трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток и завершить курс лечения.

Лечение. Противовирусное лечение следует рассматривать для всех пациентов с положительным результатом анализа крови на РНК вируса гепатита С. ВГС можно лечить одновременно с химиотерапией, если лечение гематологического злокачественного заболевания является неотложным, после консультации с экспертом-гепатологом. Если возможно, все пациенты с положительным результатом анализа крови на РНК вируса гепатита С должны пройти лечение до трансплантации.

Профилактика грибковых инфекций.

Обновленные рекомендации ESCIL относительно фармакологической противогрибковой профилактики зависят от фазы (70):

Во время (нейтропенической) фазы, предшествующей приживлению:

- 1. Флуконазол (400 мг/день)** по-прежнему рекомендуется для центров с низкой частотой плесневых инфекций (т. е. ниже 5%). Оптимальная продолжительность профилактики флуконазолом специфически не определена.
- 2. Итраконазол** 200 мг внутривенно каждые 24 часа, затем пероральный раствор 200 мг каждые 12 часов. Однако токсичность препарата и переносимость ограничивает его полезность в качестве профилактического средства.
- 3. Микафунгин** 50 мг внутривенно каждые 24 часа.
- 4. Позаконазол** во время фазы, предшествующей приживлению, препарату (пероральный раствор или гастрорезистентная таблетка 200 мг каждые 8 часов или внутривенно 300 мг каждые 24 часа после нагрузочной дозы 300 мг каждые 12 часов в первый день).
- 5. Вориконазол** 400 мг/день после нагрузки не продемонстрировал разницы в выживаемости без грибов, общей выживаемости, частоте ИФД, инвазивного аспергиллеза, эмпирическом использовании противогрибковых препаратов и токсичности по сравнению с флуконазолом.

Профилактика пневмоцистной пневмонии.

1.Триметоприм/сульфаметоксазол 960мг два-три раза в неделю, является препаратом выбора для первичной профилактики пневмоцистной пневмонии. Назначается в течение всего периода риска до ≥ 6 месяцев. Все другие препараты, включая аэрозольный или внутривенный пентамидин, атовакуон и дапсон, считаются альтернативами второй линии, когда триметоприм/сульфаметоксазол плохо переносится или противопоказан.

Лечение грибковых инфекций [71,72]:

1. Эмпирическая противогрибковая терапия: глубокая и длительная нейтропения, сопровождающаяся персистирующей или рецидивирующей лихорадкой после 5–7 дней адекватного антибактериального покрытия, согласно данной стратегии является показанием к началу противогрибковой терапии. Эмпирическое использование противогрибковых препаратов стало стандартом лечения во многих центрах, оно также было одобрено консенсусными рекомендациями и на него полагаются центры, которые имеют ограниченный или отсутствующий доступ к радиологическим и/или микологическим диагностическим инструментам.

При данной стратегии руководство ЕСІL рекомендуют использовать Каспофунгин 50 мг/день, после 70 мг в первый день в качестве ударной дозы или липосомальный амфотерицин В дозе 3мг/кг.

Показания к превентивному назначению противогрибковых препаратов - наличие лихорадки и пневмонии, которая на фоне применения адекватных антибиотиков увеличивается в объеме, либо появляются новые очаги в легочной ткани, а исследования БАЛ оказываются неинформативны у больных с длительной нейтропенией (10 дней и более). В этих случаях нельзя исключить наличие инвазивного аспергиллеза, и препаратами выбора являются антимикотики, используемые для лечения инвазивного аспергиллеза — это изавуконазол или вориконазол, назначаемые в первые дни лечения внутривенно.

2. Диагностически ориентированный подход (также называемый «упреждающим») – начинать противогрибковую терапию у пациентов из группы риска только при наличии у них раннего маркера грибковых инфекций, такого как положительный скрининговый анализ галактаманнан, β -D-глюкан или ПЦР, или предполагаемое поражение при визуализации. Недавно завершённое рандомизированное исследование EORTC, сравнивающее эмпирический и упреждающий подход, не обнаружило никакой разницы в смертности от всех причин на 42-й день или показателях грибковых заболеваний, но значительное снижение использования противогрибковых препаратов в пользу упреждающего подхода

3. Направленное противогрибковое лечение применяется у пациентов подтвержденным или вероятным грибковым заболеванием.

Инвазивный аспергиллез:

1. Вориконазол 6 мг/кг каждые 12 часов в первый день, затем 4 мг/кг каждые 12 часов. Препарат первой линии для лечения инвазивного аспергиллеза [72].

2. Изавуконазол 200 мг 3 раза в день в течение 2 дней, затем 200 мг/сут. Эффективен и лучше переносится, чем вориконазол [73].

3. Липосомальный амфотерицин В 3 мг/кг/сут. Альтернатива при непереносимости азолов или резистентности к ним [72, 74].

Длительность терапии 6–12 недель [71].

В течение первой недели лечения легочные поражения могут увеличиваться при визуализации; это соответствует нормальной кинетике заболевания и не коррелирует с плохим исходом.

Мукормикоз:

1. **Липидный комплекс амфотерицина В** 5–10 мг/кг/сут. Препарат первой линии для лечения мукормикоза. Рекомендуется хирургическая санация очагов инфекции. Позаконазол используется для амбулаторного лечения после стабилизации состояния [75].

Инвазивный кандидоз:

1. **Эхинокандины** (каспофунгин, микафунгин): Препараты первой линии для лечения инвазивного кандидоза. Каспофунгин: 70 мг в первый день, затем 50 мг/сут.

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

Удаление катетера настоятельно рекомендуется у пациентов с кандидемией или инфекцией кровотока *C. Parapsilosis*.

Длительность терапии: 14 дней после последнего отрицательного посева крови [76].

Пневмоцистная пневмония (ПЦП):

1. **Триметоприм/сульфаметоксазол** 15–20 мг/кг/сут (по триметоприму) в течение 3 недель. После чего показана вторичная профилактика [77].

Гиалогифомикоз представляет собой гетерогенную группу грибов, включая (но не ограничиваясь) виды *Fusarium*, *Scedosporium*, *Acremonium* и *Scopulariopsis*. Клинические проявления варьируются от колонизации до локализованных инфекций и острого инвазивного и/или диссеминированного заболевания. Терапия первой линии фузариоза должна включать:

1. **Вориконазол** и хирургическую обработку, где это возможно; (за исключением *Lomentospora prolificans*, ранее названного *S. prolificans*, для которого в настоящее время нет стандартного лечения) [78].

Рекомендуется терапевтический мониторинг лекарственных средств:

1. **Вориконазол** целевой уровень в плазме 1–6 мг/л для профилактики и лечения.

2. **Изавуконазола** целевой уровень 2–4 мг/л.

3. **Позаконазол** целевой уровень в плазме >0,7 мг/л для профилактики и 1 мг/л для лечения (руководства ECIL-6).

Диагностика и лечение инфекции кровотока [79,80].

Клинические проявления инфекционных осложнений у пациентов с нейтропенией, а также получающих ГКС терапию, могут быть стертыми. Лихорадка является наиболее частым системным проявлением инфекционных осложнений. Кроме того, при отсутствии нейтрофилов, которые отвечают за большинство клинических признаков или симптомов во время локализованной бактериальной инфекции (образование абсцесса, выраженные инфильтраты в легких, пиурия и т. д.), лихорадка часто является единственным симптомом, присутствующим и в этих случаях.

С другой стороны, лихорадка является крайне неспецифическим признаком, и существует множество причин лихорадки во время нейтропении, таких как:

- Бактериальные инфекции.
- Вирусные инфекции.
- Грибковые инфекции.
- Лекарственные реакции.
- Трансфузионные реакции.
- Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ).
- Мукозит.
- Синдром приживления.
- Отторжение.
- Гемофагоцитоз.
- Основное заболевание.

Однако, поскольку инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями, может привести к быстрому ухудшению клинического состояния и смерти, эту возможность всегда следует учитывать и начинать соответствующую эмпирическую антибактериальную терапию, ожидая результатов, указывающих на истинную причину лихорадки или отсутствие инфекции кровотока.

Диагностика инфекций кровотока

- **Клиническая оценка:**
 - Оценка общего состояния пациента, включая наличие лихорадки, озноба, гипотонии, тахикардии и других признаков сепсиса.
 - Осмотр на наличие локальных признаков инфекции (например, покраснение вокруг катетера, абсцессы, кожные поражения).
- **Лабораторные исследования:**

Посевы крови: Не менее двух наборов (1 набор = 1 аэробная и 1 анаэробная пробирка), включая один набор из центрального венозного катетера (ЦВК), если он установлен. Объем крови в каждой пробирке должен быть не менее 10 мл для оптимального выявления бактериемии или кандидемии.

Другие микробиологические тесты: В зависимости от клинической картины (например, посев мокроты, мазок из носа на респираторные вирусы, антиген *Legionella* в моче, ПЦР на вирусы, токсин *Cl.difficile* и др.).

- **Инструментальные исследования:**

КТ легких: При подозрении на пневмонию, так как рентгенография грудной клетки имеет низкую чувствительность у нейтропенических пациентов.

Другие исследования: В зависимости от клинической картины (например, МРТ при подозрении на инфекции ЦНС).

Инфекционный синдром связанный с ЦВК - следует подозревать, когда посевы крови постоянно положительные, при наличии инфекции места выхода или туннеля и/или когда лихорадка и озноб развиваются во время промывания ЦВК, инфузии через ЦВК. Это может быть доказано дифференциальным временем до положительного результата >120 мин в посевах крови, одновременно взятых из ЦВК и вены; Рекомендуется удаление катетера в дополнение к системной антимикробной терапии. В раннюю фазу после ТКМ бактериальные инфекции проявляются нейтропенической лихорадкой: (фебрильной нейтропенией).

Фебрильная нейтропения (ФН) – повышение температуры тела более 38 °C продолжительностью более 1 часа у пациентов с абсолютным числом нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$ или ожидаемым снижением в течение ближайших 48 часов. Фебрильная нейтропения является синонимом *нейтропенического сепсиса*. У пациентов пожилого возраста и пациентов, получающих ГКС септическая инфекция может протекать с нормальной температурой тела или субфебрилитетом.

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

Повышение маркеров воспаления (СРБ, прокальцитонин) без инфекционного очага, нейтропения при сохранении нормотермии не являются показанием для назначения антибактериальной терапии.

СРБ, прокальцитонин неспецифичны и могут повышаться как при инфекционных, так и при неинфекционных осложнениях после ТКМ

При фебрильной нейтропении в раннюю фазу после ТКМ всем пациентам должен быть незамедлительно назначен бета-лактамы с активностью.

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

В отличие от деэскалации при использовании стратегии эскалации в спектр назначаемых антибактериальных препаратов не входят резистентные грамположительные микроорганизмы (MRSA, VRE), не проводится

комбинации с аминогликозидами или фторхинолонами и используются β -лактамы, отличные от карбапенемов.

Для выбора стратегии эмпирической антибактериальной терапии проводят стратификацию пациентов:

- 1. Оценка риска тяжелой инфекции:** на основе коморбидностей и клинической картины.
- 2. Оценка риска заражения резистентными бактериями (особенно грамотрицательными). Риск считается высоким в случае:**
 - a.** Колонизации резистентным бактериальным штаммом.
 - b.** Предшествующей инфекции, вызванной резистентным бактериальным штаммом.
 - c.** Местной эпидемиологии с высокой частотой инфекций, вызванных резистентными патогенами.
 - d.** Длительное пребывание в отделении интенсивной терапии (ОИТ)
 - e.** Использование антибиотиков широкого спектра действия в анамнезе.
 - f.** Наличие хронических заболеваний (Пациенты с хроническими заболеваниями, такими как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или хроническая почечная недостаточность, могут быть более подвержены резистентным инфекциям).

В зависимости от факторов риска и других признаков проводится выбор стратегии инициального режима антибактериальной терапии [79, 81, 82]:

Таблица-16. Стратегия инициальной антибактериальной терапии		
Стратегия	Эскалация	Дэскалация
Определение	Эмперическое лечение активное в отношении восприимчивых <i>Enterobacteriaceae</i> and <i>P. aeruginosa</i>	Начинать с эмпирического охвата бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, особенно грамотрицательной флоры, который позднее (через 72–96 ч) сокращается (дэскалируется), если патоген с множественной лекарственной устойчивостью не изолирован, т. е: • Выделен восприимчивый штамм • Нет микробиологических результатов
Обычно используемы	Монотерапия антисинегнойным	• Карбапенемы или новая комбинация β-лактама/ингибитора β-лактама (например,

Таблица-16. Стратегия инициальной антибактериальной терапии

Стратегия	Эскалация	Дэскалация
е антибиотики:	и цефалоспоридами (цефепим, цефтазидим) или пиперациллином- тазобактамом	цефтолозана/тазобактам или цефтазидима/авибактама) для охвата продуцентов ESBL и некоторых резистентных штаммов (MRGN). Например: • β-лактамы АБ + аминогликозиды • β-лактамы АБ + покрытие резистентных грамположительных микроорганизмов Оптимальный выбор будет зависеть от колонизирующего штамма MDR или местной эпидемиологии.

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

Коррекция терапии на основе результатов диагностики:

При выявлении резистентных грамотрицательных бактерий [83,84]:

- **ESBL-продуцирующие Enterobacteriaceae:** Карбапенемы (меропенем 1-2 г каждые 8 часов).
- **КРС-продуцирующие Enterobacteriaceae:** Меропенем-ваборбактам (2 г каждые 8 часов) или цефтазидим-авибактам (2,5 г каждые 8 часов).
- **ОХА-48-продуцирующие Enterobacteriaceae:** Цефтазидим-авибактам (2,5 г каждые 8 часов).
- **Металло- β -лактамазы:** Азтреонам + цефтазидим-авибактам или цефдиторен (2 г каждые 8 часов).
- **При выявлении Pseudomonas aeruginosa:**
- **Чувствительные штаммы:** Пиперациллин-тазобактам (4,5 г каждые 6 часов) или цефтазидим (2 г каждые 8 часов).
- **Резистентные штаммы:** Цефтолозан/тазобактам (1,5 г каждые 8 часов) или цефтазидим-авибактам (2,5 г каждые 8 часов).

Пациентам с сепсисом (фебрильной нейтропенией), для своевременного выявления тяжелого сепсиса, оценки эффективности проводимой антибактериальной терапии, обязателен ежедневный лабораторный контроль: СРБ при необходимости также креатинина, трансаминаз, общего и прямого билирубина, АЧТВ, МНО, фибриногена, прокальцитонина, лактата крови. Ежедневный лабораторный контроль может быть прекращен при нормализации температуры или повышении уровня нейтрофилов более 500 кл/мкл, при условии стойкой положительной динамики.

Прекращение антибактериальной терапии

Критерии прекращения терапии:

- Стабильное состояние пациента: Отсутствие лихорадки в течение 72 часов, нормализация маркеров воспаления (СРБ, ПКТ) и отсутствие клинических признаков инфекции.
- Отсутствие микробиологического подтверждения инфекции: Если посевы крови и другие микробиологические тесты отрицательны, и нет других признаков инфекции, терапия может быть прекращена.
- Низкий риск рецидива: У пациентов с низким риском осложнений (например, отсутствие тяжелой нейтропении, отсутствие коморбидностей) терапия может быть прекращена раньше.

Безопасность раннего прекращения:

Исследования показали, что прекращение антибиотиков через 72 часа после нормализации температуры безопасно и не увеличивает риск рецидива инфекции, при условии, что пациент остается стабильным.

Это также помогает снизить риск развития резистентности и побочных эффектов, связанных с длительным использованием антибиотиков.

Смена антибактериальной терапии:

Эскалация терапии: Если состояние пациента ухудшается (например, сохраняется лихорадка, появляются признаки септического шока или органной дисфункции), необходимо расширить спектр антибактериальной терапии. Это может включать добавление антибиотиков, активных против резистентных грамотрицательных бактерий (например, карбапенемов, аминогликозидов) или грамположительных бактерий (например, ванкомицина, линезолида). *Пример эскалации:* Добавление ванкомицина (15–20 мг/кг каждые 8–12 часов) при подозрении на инфекцию, вызванную метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA). Добавление амикацина (15–20 мг/кг один раз в день) или тобрамицина (5–7 мг/кг один раз в день) при подозрении на резистентные грамотрицательные инфекции.

Де-эскалация терапии: Если состояние пациента улучшается, и результаты микробиологических тестов указывают на чувствительность к более узкому спектру антибиотиков, терапия должна быть де-эскалирована. Это означает переход от комбинации антибиотиков к монотерапии или использование антибиотиков с более узким спектром действия. *Пример де-эскалации: Переход с комбинации меропенема и амикацина на монотерапию цефепимом (2 г каждые 8 часов), если выявлен чувствительный штамм Enterobacteriaceae.*

Смена терапии на основе микробиологических данных: Если выявлен конкретный возбудитель, коррекция терапии в соответствии с результатами антибиотикограммы решается консилиумом (мультидисциплинарная группа) с учетом стратификации риска.

Повторная оценка риска: Если состояние пациента ухудшается, необходимо повторно оценить риск тяжелой инфекции и резистентности и скорректировать терапию.

Общие принципы лечения бактериальных инфекций [85,86]:

1. Эмпирическую антибактериальную терапию следует начинать немедленно при подозрении на бактериальную инфекцию. Она должна отражать клиническое состояние пациента, предшествующую колонизацию или инфицирование резистентными бактериями и местную эпидемиологию. Важен мониторинг местных моделей бактериальной резистентности и статуса колонизации пациента в эндемичных условиях.
2. Режим антибиотикотерапии широкого спектра (например, меропенем или β-лактамы с аминогликозидом с/без ванкомицина) следует использовать, если пациент нестабилен или ранее колонизирован/инфицирован резистентными бактериями. За этим следует деэскалация к монотерапии более узкого спектра у стабильных пациентов, как только резистентная инфекция будет исключена. Новые лабораторные методы (например, матрично-ассистированная лазерная десорбция/ионизация-время, MALDI-TOF) ускоряют идентификацию патогена и тестирование чувствительности к антибиотикам.
3. Целевая терапия должна основываться на профиле чувствительности с использованием самого узкого спектра и наименее токсичного активного антибиотика. Рекомендуется консультация со специалистом по инфекционным заболеваниям, особенно при лечении инфекций, вызванных резистентными бактериями.
4. Антимикробное управление важно для ограничения ненужного воздействия антибиотиков и оптимизации антимикробной терапии на основе фармакокинетических/фармакодинамических принципов когда это возможно. Ударная доза с последующей длительной или непрерывной инфузией антибиотиков, зависящих от времени (например, β-лактамов), была связана с более низкой смертностью, чем краткосрочная инфузия, а также с более низкими показателями развития резистентности при лечении.
5. Важен контроль источника. Удаление ЦВК рекомендуется при:

- (a) инфекциях, вызванных *S. aureus*, *P. aeruginosa*, грибами или микобактериями.
- (b) тяжелом сепсисе с гемодинамической нестабильностью.
- (c) гнойном тромбофлебите.
- (d) эндокардите.
- (e) постоянно положительных (>72 ч) посевах крови при применении соответствующих антибиотиков.
- (f) туннельной инфекции или инфекции в месте установки порта (ЦВК).

6. Лечение антибиотиками следует продолжать не менее 7 дней до тех пор, пока инфекция не будет микробиологически ликвидирована и все клинические признаки не исчезнут, при этом у пациента не будет лихорадки в течение не менее 4 дней. Несколько исследований и метаанализов не смогли продемонстрировать разницу в смертности у пациентов, получавших краткосрочную (7–10 дней) и длительную антибактериальную терапию.

2.7 Индикаторы эффективности медицинского вмешательства:

Основные индикаторы эффективности:

- Нейтрофильное приживление – повышение уровня лейкоцитов более 1,0 тыс/мкл в течение трех последовательных дней после трансплантации;
- Тромбоцитарное приживление – повышение уровня тромбоцитов более 25 тыс/мкл при отсутствии трансфузий;
- Достижение (улучшение/сохранение) ответа (ремиссии) на терапию в зависимости от нозологической формы. Критерии описаны в соответствующих нозологических протоколах.

3. Организационные аспекты клинического протокола:

1) Список разработчиков клинического протокола

1. Кемайкин Вадим Матвеевич – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор ТОО «Национальный научный онкологический центр» врач гематолог высшей категории, руководитель Центра онкогематологии и трансплантации костного мозга, главный внештатный взрослый гематолог Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
2. Колеснев Александр Валерьевич – ТОО «Национальный научный онкологический центр» врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории, Заведующий отделением трансплантации костного мозга.
3. Жүніс Гүлжанат Қуанышқызы – ТОО «Национальный научный онкологический центр» врач гематолог первой категории отделения трансплантации костного мозга.
4. Макалкина Лариса Геннадиевна – кандидат медицинских наук, PhD, MD, НАО «Медицинский университет Астана» доцент кафедры клинической фармакологии.
5. Габбасова Сауле Тлембаевна – магистр общественного здравоохранения, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии»

врач гематолог высшей категории, руководитель центра гематологии с трансплантацией костного мозга.

6. Клодзинский Антон Анатольевич – врач гематолог высшей категории, кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, член Правления ассоциации гематологов Республики Казахстан.

7. Рамазанова Райгуль Муханбетовна – АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» заведующая курсом гематологии доктор медицинских наук, врач гематолог высшей категории, член европейской ассоциации гематологов.

8. Байдурин Серик Амангельдинович – доктор медицинских наук, профессор НАО «Медицинский университет Астана» заведующий кафедрой внутренних болезней №1, врач гематолог, терапевт, ревматолог.

9. Рахимбекова Гульнар Аяпбекова – доктор медицинских наук, профессор, врач гематолог НАО «Медицинский университет Астана» профессор кафедры внутренних болезней №1.

10. Мукажанов Адильбек Каирбекович – кандидат медицинских наук, доцент ТОО «Национальный научный онкологический центр» врач хирург, Заместитель Председателя Правления по медицинской деятельности.

11. Турганбекова Аида Аскарровна – РГП на ПХВ «Научно-производственный центр трансфузиологии» МЗ РК заведующая лабораторией иммунологического типирования тканей.

2) Указание на отсутствие конфликта интересов: отсутствует.

3) Рецензент: Тургунова Людмила Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней НАО «Карагандинский медицинский университет».

4) Указание условий пересмотра клинического протокола: пересмотр не реже 1 раза в 5 лет и не чаще 1 раза в 3 года при наличии новых методов медицинского вмешательства с уровнем доказательности.

5) Список использованной литературы:

1. Appelbaum FR. The history and future of hematopoietic cell transplantation. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, eds. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 6th ed. Wiley-Blackwell; 2020:1-8.

2. Snowden, J.A., Sánchez-Ortega, I., Corbacioglu, S. et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplant 57, 1217–1239 (2022) [https:// doi:10.1038/s41409-022-01691-w](https://doi.org/10.1038/s41409-022-01691-w)

3. Протоколы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Под редакцией академика РАН В.Г Савченко. НМИЦ Гематологии, Москва 2020г.

4. Rasheed, W., Niederwieser, D.W., Aljurf, M. (2024). The HCT Unit. In: Sureda, A., Corbacioglu, S., Greco, R., Kröger, N., Carreras, E. (eds) *The EBMT Handbook*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-44080-9_4
5. M. Crysandt, I. Yakoub-Agha, P. Reiß, S. Theisen, G. Silling, P. Glatte, E. Nelles, S. Lemmen, T.H. Brümmendorf, U. Kontny, E. Jost, “How to build an allogeneic hematopoietic cell transplant unit in 2016: Proposal for a practical framework”, *Current Research in Translational Medicine*, Volume 65, Issue 4, 2017, Pages 149-154 doi: 10.1016/j.retram.2017.10.003
6. Chhabra S, Callander N, Watts NL, et al. Stem cell mobilization yields with daratumumab- and lenalidomide-containing quadruplet induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: findings from the MASTER and GRIFFIN trials. *Transplant Cell Ther*. 2023;29:174.e1–174.e10. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.11.029
7. Schmitt M, Hoffmann JM, Lorenz K, et al. Mobilization of autologous and allogeneic peripheral blood stem cells for transplantation in haematological malignancies using biosimilar G-CSF. *Vox Sang*. 2016;111:178–86. DOI: 10.1111/vox.12397
8. Lisenko K, Baertsch MA, Meiser R, et al. Comparison of biosimilar filgrastim, originator filgrastim, and lenograstim for autologous stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. *Transfusion*. 2017;57(10):2359–65 DOI: 10.1111/trf.14211
9. Kriegsmann K, Schmitt A, Kriegsmann M, et al. Orchestration of chemomobilization and G-CSF administration for successful hematopoietic stem cell collection. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:1281–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.01.007
10. Mohty M, Hubel K, Kroger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:865–72. DOI: 10.1038/bmt.2014.39
11. Giralt S, Costa L, Schriber J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:295–308 DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013
12. Partanen A, Turunen A, Valtola J, et al. Mobilization characteristics, blood graft composition, and outcome in diffuse large B-cell lymphoma after autologous stem cell transplantation: results from the prospective multicenter GOA study. *Transfusion*. 2021;61(2):516–525. doi:10.1111/trf.16198.
13. Cheng J, Schmitt M, Wuchter P, et al. Plerixafor is effective given either preemptively or as a rescue strategy in poor stem cell mobilizing patients with multiple myeloma. *Transfusion*. 2015;55:275–83. DOI: 10.1111/trf.12813
14. Bilgin YM. Use of plerixafor for stem cell mobilization in the setting of autologous and allogeneic stem cell transplantations: an update. *J Blood Med*. 2021;2:403–12. DOI <https://doi.org/10.2147/JBM.S307520>
15. European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion (CD-P-TS). *Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components*. 21st ed. EDQM; 2023.

16. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA*. 2016; DOI: 10.1001/jama.2016.9185
17. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, Trivella M, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, Hebert PC. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database SystRev*. 2021; <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002042.pub5>
18. Hirsch HH, Pergam SA. Human adenovirus, polyomavirus, and parvovirus infections in patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. In: Forman SJ, Nagrin RS, Antin H, Appelbaum FR, editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. 5th ed. Hoboken: Wiley; 2016. p. 1090–104. <https://doi.org/10.1002/9781118416426.ch93>
19. Cesaro S, Dalianis T, Hanssen Rinaldo C, et al. ECIL guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of BK polyomavirus-associated haemorrhagic cystitis in haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:12–21 DOI: 10.1093/jac/dkx324
20. Cesaro S, Hirsch HH, Faraci M, et al. Cidofovir for BK virus-associated hemorrhagic cystitis: a retrospective study. *Clin Infect Dis*. 2009;49:233–40. DOI: 10.1086/599829
21. Ganguly N, Clough LA, Dubois LK, et al. Low-dose cidofovir in the treatment of symptomatic BK virus infection in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis of an algorithmic approach. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:406–11. DOI: 10.1111/j.1399-3062.2010.00513.x
22. Bridges B, Donegan S, Badros A. Cidofovir bladder instillation for the treatment of BK hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2006;81:535–7. DOI: 10.1002/ajh.20567
23. Tirindelli MC, Flammia GP, Bove P, et al. Fibrin glue therapy for severe hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 1612–1617. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.06.018
24. Bove P, Iacovelli V, Tirindelli MC, et al. Endoscopic intravesical fibrin glue application in the treatment of refractory hemorrhagic radiation cystitis: a single cohort pilot study. *J Endourol* 2019; 33: 93–98 DOI: 10.1089/end.2018.0028
25. Masieri L, Sessa F, Mari A, et al. Intravesical application of platelet-rich plasma in patients with persistent haemorrhagic cystitis after hematopoietic stem cell transplantation: a single centre preliminary experience. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 1715–1720. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02223-0>
26. Aditya Jandial, Kundan Mishra, Rajeev Sandal and Kamal Kant Sahu Management of BK virus-associated haemorrhagic cystitis in allogeneic stem cell transplant recipients *Ther Adv Infectious Dis* 2021, Vol. 8: 1–13 DOI: 10.1177/2049936121991377
27. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:781–9 DOI: 10.1038/bmt.2015.52

28. Richardson PG, Riches ML, Kernan NA, et al. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood*. 2016;127:1656–65. DOI: 10.1182/blood-2015-10-676924
29. Mohty M, Malard F, Alaskar AS, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a refined classification from the European society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2023;58:749. DOI: 10.1038/s41409-023-01992-8
30. Gressens SB, Cazals-Hatem D, Lloyd V, et al. Hepatic venous pressure gradient in sinusoidal obstruction syndrome: diagnostic value and link with histological lesions. *JHEP Rep*. 2022;4:100558 DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100558
31. Yoon JH, Yoo KH, Sung KW, et al. Validation of treatment outcomes according to revised severity criteria from European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease (SOS/VOD). *Bone Marrow Transplant*. 2019;54:1361–8. DOI: 10.1038/s41409-019-0492-6
32. Yoon JH, Min GJ, Park SS, et al. Incidence and risk factors of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with prophylactic ursodiol and intravenous heparin or prostaglandin E1. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56:1603–13. DOI: 10.1038/s41409-021-01215-y
33. Ruutu T, Juvonen E, Remberger M, et al. Improved survival with ursodeoxycholic acid prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation: long-term follow-up of a randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:135–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.10.014
34. Mohty M, Malard F, Abecasis M, et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55:485–95. DOI: 10.1038/s41409-019-0705-z
35. Kernan NA, Grupp S, Smith AR, et al. Final results from a defibrotide treatment-IND study for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Br J Haematol*. 2018;181:816–27. DOI: 10.1111/bjh.15267
36. Carreras E. Barcelona endothelium team. Vascular endothelial syndromes after HCT: 2020 update. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55:1885–7. DOI: 10.1038/s41409-020-0852-2
37. Carreras E, Diaz-Ricart M. The role of the endothelium in the short-term complications of hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:1495–502. DOI: 10.1038/bmt.2011.65
38. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27:893–8. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703015
39. Maiolino A, Biasoli I, Lima J, et al. Engraftment syndrome following autologous hematopoietic stem cell transplantation: definition of diagnostic criteria. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:393–7. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703855

40. Lee YH, Rah WJ. Pre-engraftment syndrome: clinical significance and pathophysiology. *Blood Res.* 2016;51:152–4. DOI: 10.5045/br.2016.51.3.152
41. Lucchini G, Willasch AM, Daniel J, et al. Epidemiology, risk factors, and prognosis of capillary leak syndrome in pediatric recipients of stem cell transplants: a retrospective single-center cohort study. *Pediatr Transplant.* 2016;20:1132–6. DOI: 10.1111/petr.12831
42. Xie Z, Ghosh CC, Patel R, et al. Vascular endothelial hyperpermeability induces the clinical symptoms of Clarkson disease (the systemic capillary leak syndrome). *Blood.* 2012;119:4321–3. DOI: 10.1182/blood-2011-08-375816
43. Carreras, E., Diaz-Ricart, M., Jodele, S., Penack, O., Vasu, S. (2024). Early Complications of Endothelial Origin. In: Sureda, A., Corbacioglu, S., Greco, R., Kröger, N., Carreras, E. (eds) *The EBMT Handbook*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-44080-9_42
44. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, et al. A new paradigm: diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev.* 2015;29:191–204. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.11.001>
45. Dvorak CC, Higham C, Shimano KA. Transplant-associated thrombotic Microangiopathy in pediatric hematopoietic cell transplant recipients: a practical approach to diagnosis and management. *Front Pediatr.* 2019;7:133.
46. DOI: 10.3389/fped.2019.00133
47. Schoettler ML, Carreras E, Cho B, et al. Harmonizing definitions for diagnostic criteria and prognostic assessment of transplantation-associated thrombotic Microangiopathy: a report on behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, American Society for Transplantation and Cellular Therapy, Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Transplant Cell Ther.* 2023;29:151–63. DOI: 10.1016/j.jtct.2022.11.015
48. Jodele S, Dandoy CE, Lane A, et al. Complement blockade for TA-TMA: lessons learned from a large pediatric cohort treated with eculizumab. *Blood.* 2020;135:1049–57. DOI: 10.1182/blood.2019004218
49. Cornelio Uderzo C., Sonata Jodele Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy (TA-TMA) and Consensus Based Diagnostic and Therapeutic Recommendations: Which TA-TMA Patients to Treat and When? *J Bone Marrow Res* 2014, 2:3 DOI:10.4172/2329-8820.1000152
50. Panoskaltsis-Mortari A, Griese M, Madtes DK, et al. An official American Thoracic Society research statement: non-infectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1262–79. DOI: 10.1164/rccm.2007-413ST
51. Cooke KR, Yanik GA. Lung injury following hematopoietic cell transplantation. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. 5th ed. Hoboken: Wiley; 2016. p. 1157–70. <https://doi.org/10.1002/9781118416426.ch95>

52. Wenger DS, Triplett M, Crothers K, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26:413–20. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.09.034
53. Tamburro RF, Cooke KR, Davies SM, et al.; Pulmonary Complications of Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Workshop Participants. Pulmonary complications of pediatric hematopoietic cell transplantation. A National Institutes of Health workshop summary. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18:381–394. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202001-006OT>
54. Varelias A, Gartlan KH, Kreijveld E, et al. Lung parenchyma-derived IL-6 promotes IL-17A-dependent acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2015;125:2435–44. DOI: 10.1182/blood-2014-07-590232
55. Zhang Z, Wang C, Peters SG, et al. Epidemiology, risk factors, and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage after hematopoietic stem cell transplantation. *Chest.* 2021;159:2325–33 DOI: 10.1016/j.chest.2021.01.008
56. Majhail NS, Parks K, Defor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12:1038–46. doi: 10.1016/j.bbmt.2006.06.002.
57. Rathi NK, Tanner AR, Dinh A, et al. Low-, medium- and high-dose steroids with or without aminocaproic acid in adult hematopoietic SCT patients with diffuse alveolar hemorrhage. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:420–6. DOI: 10.1038/bmt.2014.287
58. Archer G, Berger I, Bondeelle L, et al. Interstitial lung diseases after hematopoietic stem cell transplantation: new pattern of lung chronic graft-versus-host disease? *Bone Marrow Transplant.* 2023;58:87–93. DOI: 10.1038/s41409-022-01859-4
59. Bergeron A, Chevret S, Chagnon K, et al. Budesonide/formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:1242–9. DOI: 10.1164/rccm.201410-1818OC
60. Bondeelle L, Gras J, Michonneau D, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55:982–6. DOI: 10.1038/s41409-019-0636-8
61. Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Aljurf M, Nishihori T, Marsh R, et al. Standardizing definitions of hematopoietic recovery, graft rejection, graft failure, poor graft function, and donor Chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report on behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Therapy.* 2021;27(8):642–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.04.007>.
62. Bento L, Bastida JM, García-Cadenas I, García-Torres E, Rivera D, Bosch-Vilaseca A. Thrombopoietin receptor agonists for severe thrombocytopenia after allogeneic stem cell transplantation: experience of the Spanish group of hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(9):1825–31. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.05.023>.

63. Семочкин С.В., Лунин В.В., Капланская И.Б., Феденко А.А. Опыт применения комбинации циклоспорина и элтромбопага в терапии вторичной несостоятельности трансплантата после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток. *Онкогематология*. 2024;19(3):132-141 <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-132-141>
64. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European conference on infections in Leukemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):e260–72. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30107-0
65. Avery RK, Alain S, Alexander BD, et al. Maribavir for refractory cytomegalovirus infections with or without resistance post-transplant: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2022;75(4):690–701. DOI: 10.1093/cid/ciab988
66. Marjanska A, Styczynski J. Who is the patient at risk for EBV reactivation and disease: expert opinion focused on post-transplant lymphoproliferative disorders following hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Biol Ther*. 2023;23:539–52. DOI: 10.1080/14712598.2023.2196366
67. Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European conference on infections in leukaemia (ECIL-5). *Lancet Infect Dis*. 2016;16:606–17. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00118-3
68. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370–98. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
69. Hammond SP, Ho VT, Marty FM. Hepatitis B virus vaccination after allogeneic hematopoietic cell transplantation prevents post-transplantation hepatitis B virus reactivation. *Transplant Cell Ther*. 2022;28:402.e1–5 DOI: 10.1016/j.jtct.2022.04.004
70. Ljungman P, Locasciulli A, de Soria VG и др. Long-term follow-up of hepatitis C virus-infected hematopoietic stem cell transplant patients and effects of antiviral therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:1217–21. DOI: 10.1038/bmt.2011.238
71. Mercier T, Martens J. Clinical considerations of early treatment of invasive mold infections and diseases. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(suppl_1):i29–38 DOI: 10.1093/jac/dkx031
72. Maertens J, Lodewyck T, Donnelly JP, et al. Empiric vs preemptive antifungal strategy in high-risk neutropenic patients on fluconazole prophylaxis: a randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Clin Infect Dis*. 2023;76(4):674–82. DOI: 10.1093/cid/ciac623
73. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017;102:433–44. DOI: 10.3324/haematol.2016.152900

74. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016c;387:760–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9
75. Resendiz Sharpe A, Lagrou K, Meis JF, et al. Triazole resistance surveillance in *Aspergillus fumigatus*. *Med Mycol*. 2018;56(suppl_1):83–92. DOI: 10.1093/mmy/myx144
76. Cornely OA, Arikan-Akdogan S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl 3):5–26. DOI: 10.1111/1469-0691.12371
77. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1110–22. DOI: 10.1093/cid/cis021
78. Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:2405–13. DOI: 10.1093/jac/dkw158
79. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl 3):27–46 DOI: 10.1111/1469-0691.12465
80. Mikulska, M. (2024). Neutropenic Fever. In: Sureda, A., Corbacioglu, S., Greco, R., Kröger, N., Carreras, E. (eds) *The EBMT Handbook*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-44080-9_35.
81. Averbuch, D. (2024). Bacterial Infections. In: Sureda, A., Corbacioglu, S., Greco, R., Kröger, N., Carreras, E. (eds) *The EBMT Handbook*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-44080-9_36
82. Snyder M, Pasikhova Y, Baluch A. Early antimicrobial de-escalation and stewardship in adult hematopoietic stem cell transplantation recipients: retrospective review. *Open forum. Infect Dis*. 2017;4:ofx226. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx226>
83. Gustinetti G, Raiola A, Varaldo R, et al. De-escalation and discontinuation of empirical antibiotic treatment in a cohort of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients during the pre-engraftment period. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:1721 DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.03.018
84. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tangden T, Bitterman R, Bonomo RA, de Waele J, Daikos GL, Akova M, Harbarth S, Pulcini C, Garnacho-Montero J, Seme K, Tumbarello M, Lindemann PC, Gandra S, Yu Y, Bassetti M, Mouton JW, Tacconelli E, Rodriguez Bano J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):521–47 DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.025
85. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extendedSpectrum beta-lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E),

Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2022;75(2):187–212. DOI: 10.1093/cid/ciac268

86. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, A. Infectious Diseases Society of. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56–93 DOI: 10.1093/cid/cir073

87. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, Gyssens IC, Kern WV, Klyasova G, Marchetti O, Engelhard D, Akova M, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European conference on infections in leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826–35. DOI: 10.3324/haematol.2013.091025.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения): нет.

Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения):

Лекарственная группа	Лекарственные средства	Способ применения	Уровень доказательности
Иммунодепрессивное средство	Антитимоцитарный иммуноглобулин (лошадиный)	внутривенно	A
Цитостатическое средство	Бендамустин	внутривенно	A
Цитостатическое средство	Мелфалан	внутривенно	A
Противоопухолевое и иммуномодулирующее средство (антитела моноклональные)	Ритуксимаб	внутривенно	A
Цитостатическое средство	Тиотепа *	внутривенно	A
Цитостатическое средство	Цитарабин*	внутривенно	A
Цитостатическое средство	Этопозид*	внутривенно	A
Цитостатическое средство	Флударабин	внутривенно	A
Стимулятор лейкопоэза	Филграстим	внутривенно, п/к	A
Противовирусное средство	Ацикловир	внутривенно, внутрь	A

Полиеновый макроциклический антибиотик с противогрибковой активностью	Амфотерицин В	внутривенно	В
Антибиотик группы монобактам	Азтреонам *	внутривенно	А
Противовирусное средство, L-валиловый эфир ганцикловира	Валганцикловир	внутри	А
Противовирусное средство группы аналогов нуклеозидов.	Валацикловир	внутри	А
Противогрибковый препарат, производное триазола	Вориконазол	Внутривенно, внутри	А
Антибиотик группы гликопептидов.	Ванкомицин	внутривенно, внутри	А
Противовирусное средство	Ганцикловир	внутривенно	А
Гепатопротективный препарат	Дефибротид*	внутривенно	А
Противовирусное средство ингибитор нейраминидазы	Занамивир	ингаляционно	А
Синтетическое противогрибковое средство, производное	Итраконазол	внутри	А

триазола.			
Противогрибковое средство из группы триазолов	Изавуконазол*	внутривенно, внутрь	А
Противогрибковое средство, группы эхинокандинов	Каспофунгин	внутривенно	А
Противовирусное средство	Летермовир*	внутри	В
Глюкокортикостероид	Метилпреднизолон	внутривенно, внутрь	А
Противовирусный препарат из класса антицитомегаловирусных	Марибавир	внутри	А
Противогрибковое средство, производное эхинокандина	Микафунгин	внутривенно	А
Антибиотик группы карбапенемов	Меропенем	внутривенно	А
Антибиотик группы карбапенемов в комбинации с ингибитором сериновых бета-лактамаз класса А и класса С	Меропенем-ваборбактам*	внутривенно	А

Глюкокортикостероид для местного применения	Мометазон	наружно, ингаляционно	A
Антидот акролеина	Месна	внутривенно	A
Противовирусное средство, селективный ингибитор нейраминидазы	Осельтамивир	внутри	A
Противогрибковое средство производное триазола	Позаконазол	внутри	A
Антибиотик группы пенициллинов широкого спектра действия с ингибитором бета-лактамаз	Пиперациллин/тазобактам	внутривенно	A
Иммунологическое средство мобилизации гемопоэтических стволовых клеток	Плериксафор	Подкожно	B
Селективный иммунодепрессант ингибитор C5	Равулизумаб	внутривенно	B
Иммунодепрессивное, моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6	Тоцилизумаб	внутривенно	B

Противовирусное средство, нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы.	Тенофовир дезопроксил	внутри	A
Антибактериальный сульфаниламидный препарат	Триметоприм/сульфаметоксазол	внутри, внутривенно	A
Гепатопротекторное средство	Урсодезоксихолевая кислота	внутри	B
Противовирусное средство.	Фамцикловир	внутри	A
Противовирусное средство	Фоскарнет*	внутривенно	B
Противовирусное средство	Цидофавир*	внутривенно	B
Антибактериальное средство, цефалоспорин в комбинации	Цефтазидим и ингибитор бета-лактамазы	внутривенно	A
Антибактериальное средство, цефалоспоринового ряда	Цефдиторен*	внутри	A
Антибактериальное средство, цефалоспоринового ряда в комбинации	Цефтолозан-тазобактам*	внутривенно	A
Селективный иммунодепрессант ингибитор C5	Экулизумаб	внутривенно	B

Стимулятор тромбопоэза	Элтромбопаг	внутри	А
Противовирусное средство ингибирующее обратную транскриптазу вируса гепатита В.	Энтекавир	внутри	А

*В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.