

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

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

ГАПЛОИДЕНТИЧНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА (ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК)

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ.

1.1 Код(ы) МКБ: 10, МКБ-11

МКБ-10	
Код	Название
D 45.0	Истинная полицитемия
D 47.3	Эссенциальная (геморрагическая) тромбоцитемия
D 47.1	Хроническая миелопролиферативная болезнь
D59.5	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
D 61.3	Идиопатическая апластическая анемия
D 61.9	Апластическая анемия неуточненная
C 81.	Лимфома Ходжкина
C 81.0	Лимфома Ходжкина, лимфоидное преобладание
C 81.1	Лимфома Ходжкина, нодулярный склероз
C 81.2	Лимфома Ходжкина, смешанно-клеточный вариант
C 81.3	Лимфома Ходжкина, лимфоидное истощение
C 81.7	Другие формы Лимфома Ходжкина
C81.9	Лимфома Ходжкина неуточненная
C83.0	Диффузная неходжкинская лимфома, мелкоклеточная
C83.3	Диффузная неходжкинская лимфома крупноклеточная
C83.4	Диффузная неходжкинская лимфома иммунобластная
C83.5	Диффузная неходжкинская лимфома лимфобластная
C83.6	Диффузная неходжкинская лимфома недифференцированная
C83.7	Лимфома Беркитта
C83.8	Другие типы неходжкинских лимфом
C83.9	Диффузная неходжкинская лимфома неуточненная
C84.0	Грибовидный микоз
C84.1	Синдром Сезари
C84.4	Периферическая Т-клеточная лимфома
C84.5	Другие и неуточненные Т-клеточные лимфомы
C84.6	Анапластическая крупноклеточная лимфома АЛК+

C84.7	Анапластическая крупноклеточная лимфома АЛК-
C86.0	Экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома, назальный тип
C86.1	Гепатолиенальная Т-клеточная лимфома
C86.2	Т-клеточная лимфома ассоциированная с энтеропатией
C86.5	Ангиоиммуобластная 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
C 91.0	Острый лимфобластный лейкоз.
C 92.0	Острый миелобластный лейкоз
C 92.1	Хронический миелолейкоз
МКБ-11	
2A20.4	Истинная полицитемия
2A20- 2A22	Миелопролиферативные новообразования
2A20	Нетучноклеточные миелопролиферативные новообразования
2A20.0	Хронический миелолейкоз, BCR-ABL1-позитивный
2A20.00	Хронический миелолейкоз с бластным кризом
2A20.01	Хронический миелолейкоз позитивный по филадельфийской хромосоме (Ph1)
2A20.02	Хронический миелолейкоз с транслокацией t (9;22) (q34;q11)
2A20.03	Моноцитарный лейкоз типа Негели
2A20.0Y	Другой уточненный хронический миелолейкоз, BCR-ABL1-позитивный
2A20.0Z	Хронический миелолейкоз, BCR-ABL1-позитивный, неуточненный
2A20.1	Хронический нейтрофильный лейкоз
2A20.2	Первичный миелофиброз
2A20.3	Хронический эозинофильный лейкоз, не классифицированный в других рубриках
3B63.1	Эссенциальная (геморрагическая) тромбоцитемия
3A21.0	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
3A70.12	Идиопатическая апластическая анемия
3A70.Z	Апластическая анемия неуточненная
XN1B20	Острый лейкоз, не уточненный иначе
XN37U0	Острый бифенотипический лейкоз
XN2H98	Острый билинейный лейкоз
XN3VV7	Острый лейкоз неопределенного линейного происхождения
XN97B7	Острый лейкоз со смешанным фенотипом с t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
XN2S51	Острый лейкоз со смешанным фенотипом с t(v;11q23); <i>MLL</i> реаранжировкой

XN1928	Острый лейкоз со смешанным фенотипом, В/миелоидный, не уточненный иначе
XN4YB5	Острый лейкоз со смешанным фенотипом, Т/миелоидный, не уточненный иначе
XN43N4	Острый эритроидный лейкоз
XN4M02	Острый миелоидный лейкоз с биаллельной мутацией <i>CEBPA</i>
XN74W8	Острый миелоидный лейкоз с мутацией <i>NPM1</i>
XN9Y46	Острый миелоидный лейкоз с t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214
XN78Y4	Острый миеломоноцитарный лейкоз
XN2KE3	Острый миелоидный лейкоз с inv(3)(q21;q26.2) или t(3.3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1
XN7MR1	Острый базофильный лейкоз
XN3PA4	Острый миелоидный лейкоз с эозинофилией
XN90G0	Острый миелоидный лейкоз с минимальной дифференцировкой
XN5AH8	Острый миелоидный лейкоз без созревания
XN1XJ9	Острый миелоидный лейкоз с созреванием
XN9NE2	Острый моноцитарный лейкоз
XN1K97	Острый монобластный и моноцитарный лейкоз
XN64R4	Острый миелоидный лейкоз с чертами миелоиддисплазии
XN3CX5	Острый миелоидный лейкоз, t(8;21)(q22;q22)
XN1E41	Острый миелоидный лейкоз, 11q23 аномалии
XN4750	Острый мегакариобластный лейкоз
XN16K4	Острый миелоидный лейкоз (мегакариобластный) с t(1;22)(p13;q13); <i>RBM15-MKL1</i>
XN6Z50	Ассоциированный с лечением острый миелоидный лейкоз, связанный с алкилирующими препаратами
XN4EJ0	Ассоциированный с лечением острый миелоидный лейкоз, связанный с эпиподофиллотоксином
XN3L40	Миелоидная саркома
XN1075	Острый панмиелоз с миелофиброзом
XN6FZ7	Острый миелоидный лейкоз с <i>BCR-ABL1</i>
XN1EK4	Острый миелоидный лейкоз с мутированным <i>RUNX1</i>
2A60	Острые миелоидные лейкозы и родственные опухоли из клеток-предшественников
2A60.5	Опухоль из бластных плазмцитоподобных дендритных клеток
2B33.3	Лимфоидный лейкоз, не классифицированный острый лимфобластный лейкоз.
XN5J37	Лимфобластный лейкоз из клеток-предшественников, NOS Острый лимфобластный лейкоз, NOS (без специфических характеристик).
2A90.5	Т-клеточная лимфома или лейкоз взрослых, ассоциированная с Т-клеточным лимфотропным вирусом типа 1. Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз.
2A85.6	Лимфома Беркитта, включая лейкоз Беркитта.

	Острый лимфобластный лейкоз типа Беркитта.
XH8F29	Ранний острый лимфобластный лейкоз с предшественниками Т-клеток.
XH8NN2	Беркиттоподобная лимфома с аберрацией 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 лейкемия 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

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

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

АллоТКМ	–	Аллогенная трансплантация костного мозга
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
ДСА	–	Донорспецифические антитела
Ед	–	Единица измерения
ЖКТ	–	Желудочно-кишечный тракт
ИБЛ		Интерстициальная болезнь легких
ИФА	–	Иммуноферментный анализ
ИФТ	–	Иммунофенотипирование
ИХЛ	–	Иммуномиллюминисценция
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
ОЛЛ	–	Острый лимфобластный лейкоз
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
РТПХ	–	Реакция трансплантат против хозяина
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	–	Фиброгастродуоденоскопия
ФДГ	–	Фтордезоксиглюкоза
ФЛ	–	Фолликулярная лимфома
ФВ	–	Фракция выброса
ФНО	–	Фактор некроза опухоли
ФН	–	Фебрильная нейтропения
ХЛЛ	–	Хронический лимфоцитарный лейкоз
ХМЛ	–	Хронический миелоидный лейкоз
ХММЛ	–	Хронический миеломоноцитарный 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
ATG	–	Antithymocyte globulin
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

DLI	–	Donor lymphocyte infusion
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
HLA	–	Human leukocyte antigen (Система лейкоцитарных антигенов человека)
HBV	–	Hepatitis
HIV	–	Human immunodeficiency virus
hATG		Equine antithymocyte globulin
IFRT	–	Involved-field radiation therapy
JACIE	–	Joint Accreditation Committee of the ISCT and the EBMT
KDIGO	–	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LONIPC	–	Late-onset noninfectious pulmonary complications
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
MMF	–	Mycophenolate mofetil
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
PTCY	–	Post-transplant cyclophosphamide
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
TAC	–	Tacrolimus
VEGF	–	Vascular endothelial growth factor
VRE	–	Vancomycin-resistant Enterococci

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

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 Определение: Гаплоидентичная трансплантация костного мозга (гемопоэтических стволовых клеток) – процедура, которая восстанавливает кроветворение после миелотоксичного воздействия высоких доз химиопрепаратов или ионизирующего облучения (кондиционирования) с использованием гемопоэтических стволовых клеток от частично (по HLA) совместимого родственного донора[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
ОМЛ	1-я ремиссия (благоприятный риск и МРБ -)	GNR/II	GNR/II	GNR/II	CO/I
	1-я ремиссия (благоприятный риск и МРБ +)	S/II	CO/II	CO/II	GNR/II
	1-я ремиссия (промежуточный риск)	S/II	CO/II	CO/II	CO/I
	1-я ремиссия (высокий риск)	S/II	S/II	S/II	GNR/I

	2-я ремиссия	S/II	S/II	S/II	CO/II
	ОПЛ 2-я молекулярная ремиссия	S/II	CO/II	GNR/III	S/II
	Рецидив/рефрактерная форма	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III
ОЛЛ	Ph(-) 1-я ремиссия (стандартный риск и МРБ -)	GNR/II	GNR/II	GNR/III	CO/II
	Ph(-) 1-я ремиссия (стандартный риск и МРБ +)	S/II	CO/II	CO/II	GNR/II
	Ph(-) 1-я ремиссия (высокий риск)	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
	Ph(+) 1-я ремиссия (МРБ -)	S/II	S/II	CO/II	CO/III
	Ph(+) 1-я ремиссия (МРБ +)	S/II	S/II	S/II	GNR/II
	2-я ремиссия	S/II	S/II	S/II	GNR/II
	Рецидив/рефрактерная форма	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III
ХМЛ	1я хроническая фаза, с неудачей терапии 2-3 линии ИТК	S/II	S/II	CO/III	GNR/II
	Фаза акселерации, бластный криз или > 1хр.фазы	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
Миелофиброз	Первичный или вторичный МФ с промежуточным риском-2 или высоким риском по шкале DIPSS	S/II	S/II	S/III	GNR/III
МДС	Очень низкий и низкий риск	CO/II	CO/II	CO/II	GNR/III

	по IPSS-R				
	Промежуточный риск без дополнительных факторов риска IPSS-R	CO/II	CO/II	CO/II	CO/II
	Промежуточный риск с дополнительными факторами риска IPSS-R	S/II	S/II	S/II	GNR/III
	Высокий, очень высокий риск IPSS-R	S/II	S/II	S/II	
	Вторичный ОМЛ в первой или второй ремиссии	S/II	S/II		
ХМЛЛ	ХММЛ-2 или МП-ХММЛ	S/II	S/II	S/II	GNR/III
	ХММЛ-0 или ХММЛ-1 с дополнительными факторами риска	S/II	S/II	S/II	GNR/III
ХЛЛ	Высокий риск заболевания, рефрактерного или рецидивирующего после одной линии предшествующей терапии (за исключением трансформации и Рихтера)	CO/II	CO/II	GNR/III	GNR/III
	Трансформация Рихтера	S/II	S/II	S/II	GNR/III
ДВККЛ	ПР-1 (промежуточный/высокий риск по IPI в	GNR/III	GNR/II I	GNR/III	CO/II

	момент установки диагноза)				
	Неподтвержде нный рецидив	GNR	GNR	GNR	GNR
	Химиочувстви тельный ранний рецидив, $\geq$ ПР2	CO/II	CO/II	DIII	CO/I
	Химиочувстви тельный поздний рецидив, $\geq$ ПР2	CO/II	CO/II	DIII	S/II
	Химиочувстви тельный 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/II I	GNR/III	S/II
ФЛ	ПР1, не трансформиро ванная	GNR/III	GNR/II I	GNR/III	GNR/II
	ПР1, трансформиро ванная в лимфому высокой степени	GNR/III	GNR/II I	GNR/III	CO/III
	Химиочувстви тельный 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/II I	GNR/III	S/I
	ПР/ЧР>1, без предшествующ ей аутоТГСК	CO/II	CO/II	D/III	CO/II
	ПР/ЧР>1, после	CO/II	CO/II	CO/III	GNR/II

	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, ≥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/II I	GNR/III	GNR/III
	EORTC/ISCL IIВ-IV ст, продвинутые	CO/III	CO/III	D/III	GNR/III
ЛХ	ПР1	GNR/III	GNR/II I	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
АА и АА/ПНГ	Первично диагностированная	S/II	CO/II	GNR/III	-
	Рецидив/рефра	S/II	S/II	CO/II	-

	ктерная форма				
Гемолитическая ПНГ	-	GNR/II	GNR/II	GNR/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

Иные показания к проведению трансплантации костного мозга [3].

1. В дебюте ОМЛ не выполнены исследования, необходимые для стратификации больных на группы риска (цитогенетическое и молекулярное исследование).
2. В период индукционной и консолидирующей терапии допускалась редукция доз цитостатических препаратов или использование низкодозных программ.
3. Достижение ПР1 после второго курса индукции и достижение ПР1 после констатации первичной резистентности.
4. Женщины, которым диагноз ОМЛ был установлен во время беременности.
5. Лейкоциты в дебюте заболевания более $100 \times 10^9/\text{л}$.
6. Лейкемиды (кожа, яичники, молочные железы).
7. Для пациентов с ОЛЛ стандартного риска при первой ремиссии с токсичностью, связанной с лечением (например, длительной тяжелой

цитопенией), которое исключают продолжение стандартной терапии можно рассмотреть проведения АллоТГСК в первой ремиссии [4].

Стратификация риска[3].

При наличии показаний для выполнения алло-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 алло-ТГСК

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

Таблица-1. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT		
Факторы риска	Характеристика факторов риска	Баллы
Возраст	20 лет	0
	20—40 лет	1
	40 лет	2
Статус заболевания ¹	Ранний	0
	Промежуточный	1
	Развернутый	2
Время от постановки диагноза до ТГСК ²	< 12- ти мес	0
	≥ 12-ти мес	1
Донор	HLA-идентичный сиблинг	0
	Неродственный донор	1
Пол донора и реципиента	Донор — женщина, реципиент — мужчина	1
	Другие сочетания	0
¹ Не применяется у пациентов с АА. Ранний — острый лейкоз в ПР1; МДС в ПР1 или без предшествующего лечения; ХМЛ в 1-й хронической фазе; НХЛ нелеченая или в ПР1; ММ нелеченая или в ПР1. Промежуточный — острый лейкоз в ПР2; ХМЛ за исключением хронической фазы 1 и БК; МДС в ПР2 или ЧР; НХЛ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания; ММ в ПР2, ЧР или стабилизация заболевания. Поздняя — острый лейкоз в других стадиях кроме ПР1 и ПР2; ХМЛ в БК; МДС во всех других стадиях; НХЛ во всех других стадиях; ММ во всех других стадиях. ² Не применяется у пациентов в ПР 1.		

Таблица-2. 5-ти летняя летальность (%) связанная с трансплантацией,

согласно шкале риска EBMT							
Баллы	0	1	2	3	4	5	6-7
ОМЛ	14	20	25	30	36	40	41
ОЛЛ	15	23	24	30	40	47	53
ХМЛ	15	22	30	38	45	52	55
АА	18	26	40	49	52	-	-
МДС	25	28	30	35	38	46	50
ММ	-	-	29	35	40	42	52
НХЛ	15	24	28	30	34	36	38

Таблица-3. Вероятность (%) общей выживаемости через 5 лет с применением шкалы риска EBMT

Баллы	0	1	2	3	4	5	6-7
ОМЛ	68	59	52	38	30	23	18
ОЛЛ	66	52	43	38	22	16	14
ХМЛ	76	72	60	51	39	26	14
АА	81	72	60	49	45		
МДС	56	52	46	40	35	28	25
ММ			48	40	36	22	17
НХЛ	75	59	50	48	43	40	38

Таблица-4. 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 ≤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	1

Таблица-4. Расчет трансплантационного риска по шкале НСТ-СІ (Индекс коморбидности)

Коморбидность/определение	Баллы
трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	
<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 трансплантация почки	2
<i>Предыдущая опухоль</i> ¹ 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 $\leq \%$, одышка в покое или при	3

Таблица-4. Расчет трансплантационного риска по шкале НСТ-СІ (Индекс коморбидности)

Коморбидность/определение	Баллы
оксигенотерапии дома	
<i>Тяжелое заболевание печени</i> Билирубин $\geq 0,5$ при ВН или АСТ или АЛТ $\geq 0,5$ при ВН или циррозе	3

1. 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).

2. *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:

1. Беременность;
2. Психические заболевания;
3. Неконтролируемые бактериальные, вирусные, грибковые инфекции на фоне адекватной терапии;
4. Отсутствие подписанного пациентом информированного согласия на проведение ТКМ;
5. Отсутствие подписанного донором информированного согласия на забор ГСК.
6. Активная ЦМВ-инфекция.
7. Активный вирусный гепатит с признаками нарушения функции печени (гипербилирубинемия, синдром цитолиза, снижение белково-синтетической функции печен)
8. Выполнение алло-ТГСК с TCR β , в/CD19-деплецией реципиенту серопозитивному по CMV (CMV IgM–, CMV IgG+) от серонегативного по CMV донора (CMV IgM–, CMV IgG–)
9. Онкологические заболевания различных стадий и локализаций вне ремиссии.
10. Возраст старше 60-ти лет и более. Принятие решения по поводу проведения трансплантации у пациентов старшего возраста (60 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, донора и других факторах предстоящей трансплантации

2.4 Перечень основных (обязательных) и дополнительных диагностических мероприятий:

Перечень основных (обязательных) диагностических мероприятий:

Для выбора режима кондиционирования и профилактики РТПХ, определения необходимости их модификации, а также для определения объемов сопутствующей и сопроводительной терапии необходимо 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, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген, АТ-3, Д-димер);
4. Определение группы крови по системам АВО и резус-фактора; Фенотип эритроцитов;
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 Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус методом ПЦР (качественно, при выявлении - количественно);
11. Комплекс серологических реакций на сифилис;
12. Определение уровня ProBNP;
13. Определение донор специфических антител у реципиента при гаплоидентичной трансплантации
14. Электрокардиография;
15. Эхокардиография;
16. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек;
17. Ультразвуковая доплерография сосудов почек;
18. Рентгенография придаточных пазух носа;
19. Ортопантограмма;
20. Компьютерная томография грудного сегмента;
21. Спирография;

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

Обследование донора: ОАК, группа крови, резус-фактор с фенотипом эритроцитов, ИФА на вирусы гепатита В и С, Микрореакция, ИФА на ВИЧ ПЦР на цитомегаловирус. Для доноров старше 45 лет: ЭКГ, ЭхоКГ.

(«Об утверждении правил обязательного конфиденциального медицинского обследования на наличие ВИЧ-инфекции», Приказ МЗ РК от 27 ноября 2020 года № ҚР ДСМ-211/2020),

Наличие у донора вирусных гепатитов В или С не является абсолютным противопоказанием для проведения ТКМ. *Об утверждении перечня инфекционных заболеваний, при которых разрешается трансплантация органов (части органа) и (или) тканей (части ткани) от донора. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-171/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 2 ноября 2020 года № 21573*

В таких случаях, необходимо оценить соотношение риска инфицирования и риска основного заболевания для реципиента. При проведении ТКМ от донора с гепатитом С, реципиенту, с целью снижения риска развития веноокклюзионной болезни, рекомендуется проводить кондиционирование в режиме NMA или RIC

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 проводиться:

1. Гистологическое исследование биоптата (образования и/или лимфоузлы, 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. УЗИ сосудов различных локализаций;
13. Холтеровское исследование.
14. Суточное мониторирование артериального давления.

2.5 Требования к проведению процедуры/вмешательства.

Требования к оснащению:

Гаплоидентичная 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 № ҚР ДСМ -96/2020.

Использование НЕРА-фильтров (High-efficiency particulate air) снижает риск развития инфекций, вызванных плесневыми грибами рода *Aspergillus* [5,6].

Требования к подготовке пациента:

Обследование реципиента: Обследование реципиента проводится в соответствии с перечнем обязательных лабораторно-инструментальных исследований указанных выше (пункт 2.4). 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, его донора и ближайших родственников. Проводится беседа о возможных рисках, осложнениях и исходах, связанных с лечением. Пациент должен подписать информированное согласие на проведение трансплантации костного мозга.

При наличии нескольких совместимых родственных доноров, выбор проводится с учетом следующих параметров (в порядке убывания приоритетности) [7].

- возраст – до 55 лет (моложе предпочтительнее);
- пол – предпочтительнее мужской;
- отсутствие соматической патологии;
- масса тела – предпочтительнее, чтобы донор и реципиент были сопоставимы по массе тела, либо масса тела донора превышала массу тела реципиента;

- ИФА на цитомегаловирус – предпочтительнее одинаковый серостатус донора и реципиента;
- Группа крови, резус-фактор – предпочтительнее совместимый донор, при несовместимости, выбор проводится в следующем приоритетном порядке: малая>большая>двунаправленная.

Обследование донора: ОАК, группа крови, резус-фактор с фенотипом эритроцитов, ИФА на вирусы гепатита В и С, Микрореакция, ИФА на ВИЧ («Об утверждении правил обязательного конфиденциального медицинского обследования на наличие ВИЧ-инфекции», Приказ МЗ РК от 27 ноября 2020 года № ҚР ДСМ-211/2020), ПЦР на цитомегаловирус. Для доноров старше 45 лет: ЭКГ, ЭхоКГ.

Наличие у донора вирусных гепатитов В или С не является абсолютным противопоказанием для проведения ТКМ. Об утверждении перечня инфекционных заболеваний, при которых разрешается трансплантация органов (части органа) и (или) тканей (части ткани) от донора. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-171/2020. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 2 ноября 2020 года № 21573.

В таких случаях, необходимо оценить соотношение риска инфицирования и риска основного заболевания для реципиента. При проведении ТКМ от донора с гепатитом С, реципиенту, с целью снижения риска развития веноокклюзионной болезни, рекомендуется проводить кондиционирование в режиме NMA или RIC.

2.6 Методика проведения вмешательства

Выбор источника ГСК

Для проведения гаплогенетического ТКМ в качестве источника ГСК может использоваться костный мозг, периферические ГСК или их комбинация.

Таблица-5. Минимальные и оптимальные уровни ГСК для ТКМ, ЕВМТ 2024.		
Количество клеток CD34+	Аутологичная трансплантация	Аллогенная трансплантация
Минимальное количество клеток CD34+ на одну трансплантацию (источник костный мозг)	2*10 ⁶ CD34+ клеток/кг веса реципиента	2*10 ⁶ CD34+ клеток/кг веса реципиента
Минимальное количество клеток CD34+ на одну трансплантацию (источник периферическая кровь)	2*10 ⁶ CD34+ 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*10 ⁶ CD34+ клеток/кг веса реципиента ¹	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.
- При несовместимости между донором и реципиентом по системе АВ0 проводится введение метилпреднизолона в дозе до 1мг/кг веса реципиента перед введением ГСК.
- 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 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.). В случае использования криоконсервированных 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.

- 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

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

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

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

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

Режим кондиционирования обеспечивает достижение трех целей:

- «Создание пространства».
- Иммуносупрессия.
- Эрадикация остаточной болезни.

По степени миелотоксического действия 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 приживления ГСК и восстановления кроветворения
NMA	Режим кондиционирования, после которого цитопения не глубокая и не продолжительная и кроветворение может восстановиться при отсутствии поддержки ГСК
RIC	Режим, который не может быть отнесен к MAC или NMA

Кондиционирование на основе тресульфана может использоваться для неопухолевых заболеваний, идиопатического миелофиброза, рефрактерными неходжкинскими лимфомами. Наиболее часто тресульфан используется в комбинации с флударабином при миелодиспластическом синдроме и ОМЛ у пациентов, которым не может быть проведено более токсичное кондиционирование.

Бендамустин 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: BU/Cy (Peter J. Tutschka)											
Название препарата	Доза	Способ введения	Д-8	Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	ДО ТКМ
Бусульфан	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 о раствора; в/в инфузия, в						+	+		

		течение 2-3 часов, начало введения не ранее чем ч/з 36ч после Бусульфана									
Месна	120 мг/кг/сут	Д-3, Д-2 в/в инфузия, начать за 3 часа до циклофосамида, в течение 24-часовая инфузия						+	+		
С целью профилактики судорог: Леветирацетам 500-1000мг*2р/сут - начало приема за 24ч до Бусульфана, завершение приема через 24ч от последнего приема Бусульфана.											

RIC:Flu/BU (Shimon Slavin)											
Название препарата	Доза	Способ введения	Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0	ТКМ
Флударабин	30 мг/ м2/сут	С Д-7 по Д-2, развести в 200-250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30 мин	+	+	+	+	+	+			
Бусульфан	4 мг/кг/сут	С Д-7 по Д-4, разделить на 4 приема: 06.00, 12.00, 18.00, 24.00, внутрь		+	+	+	+				
С целью профилактики судорог: Леветирацетам 500-1000мг*2р/сут - начало приема за 24ч до Бусульфана, завершение приема через 24ч от последнего приема Бусульфана.											

RIC: Flu/BU(в/в)											
Название препарата	Доза	Способ введения	Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0	ТКМ

Флударабин	30 мг/ м2/ сут	С Д-7 по Д-2, развести в 250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30 мин	+	+	+	+	+	+		
Бусульфекс	0,4мг/кг/сут	-6Д на физиологическом растворе; в/в за 3ч*1р/сут		+						
Бусульфекс	0,8мг/кг/сут	С -5Д по -3Д на физиологическом растворе; в/в за 3ч*1р/сут			+	+	+			
С целью профилактики судорог: Леветирацетам 500-1000мг*2р/сут - начало приема за 24ч до Бусульфана, завершение приема через 24ч от последнего приема Бусульфана.										

NMA:Flu/Cy/ATG										
Название препарата	Доза	Способ введения	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0	ТКМ	
Флударабин	30 мг/м2/сут	С Д-5 по Д-2, развести в 200-250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30 мин	+	+	+	+				
Циклофосфамид	30 мг/кг/сут	С Д-5 по Д-2, развести в 400-500 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 1 часа	+	+	+	+				

rATG	2.5 мг/кг/сут	С Д-5 по Д-2, развести в 400-500мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 12 часов				+	+		
------	------------------	---	--	--	--	---	---	--	--

RIC: Flu/Mel

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-7	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 30 мин	+	+	+	+	+	+		
Мелфалан*	140 мг/м2/сут	На -2Д, развести в 200-250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30 минут						+		

*возможно введение мелфалана за 2 дня (на -3Д и -2Д)

RIC: Flu/Treo48гp/м²/Mel

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТКМ
Флударабин	30 мг/м2/сут	С Д-7 по Д-3, развести в 200-250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30 мин	+	+	+	+	+			
Треосульфат	16 г/м2/сут	С Д-5 по Д-3; развести в 400-500			+	+	+			

		мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 1 часа								
Мелфалан	140 мг/м2/сут	Д-2; развести в 200- 250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30 минут						+		

RIC: Flu/Treo 48гр/м²

Название препарата	Доза	Способ введения	Д- 6	Д- 5	Д- 4	Д- 3	Д- 2	Д- 1	ДО ТК М
Флударабин	30 мг/м2/сут	С Д-6 по Д-2, развести в 200-250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30 мин	+	+	+	+	+		
Треосульфат	16гр/м2/сут	С Д-4 по Д-2; развести 400-500 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 1 часа			+	+	+		

RIC: Treo48гр/м²

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	ДО ТКМ
Треосульфат	16 гр/м2/сут	С Д-4 по Д-2; развести в 400-500 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 1 часа	+	+	+		

может применяться коморбидных пациентов с ОМЛ, МДС

NMA: Flag/Ida										
Название препарата	Доза	Способ введения	Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТКМ
Флударабин	30 мг/м2/сут	С Д-6 по Д-2, развести в 200-250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30 мин		+	+	+	+	+		
Филграстим	300 мкг/сут	С Д-7 до восстановления; п/к	+	+	+	+	+	+	+	+
Идарубицин	10 мг/м2/сут	Д-6, Д-4, Д-2; развести в 50 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 15 мин, ч/з 2 часа после флударабина		+		+		+		
Цитарабин	2г/м2*2 р/сут	С Д-6 по Д-2; развести в 400-500 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 3 часов, ч/з 4 часа после флударабина		+	+	+	+	+		

NMA: Flu/Treo 30гр/м²									
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 30 мин	+	+	+	+	+		

Треосульфан	10 гр/м2/сут	С Д-4 по Д-2; развести в 400-500 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 1 часа			+	+	+		
-------------	-----------------	--	--	--	---	---	---	--	--

NMA: Treo 30гр/м²

Название препарата	Доза	Способ введения	Д- 4	Д- 3	Д- 2	Д- 1	ДО ТКМ
Треосульфан	10 г/м2/сут	С Д-4 по Д-2; развести в 400- 500 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 1 часа	+	+	+		

может применяться коморбидных пациентов с ОМЛ, МДС

RIC: BFR (для неходжкинских лимфом)

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-1 3	Д-12 Д-7	Д-6	Д-5	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТКМ	Д+1
Ритуксимаб	375 мг/м ² /сут	Д-13, в/в инфузия. Начальная скорость 1мл/ч – максимальная 10мл/ч	+									
Ритуксимаб	1000 мг/м ² /сут	Д-1 и Д+1, Начальная скорость 1мл/ч – максимальная 10мл/ч			+							+
Флударабин	30 мг/м ² /сут	С Д-5 по Д-3, развести 200-250мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30 мин				+	+	+				
Бендамустин	70 мг/м ² /сут*	С Д-5 по Д-3, развести в 200-250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 1 часа				+	+	+				

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

MAC: Be/Mel

Название препарата	Доза	Способ введения	Д-3	Д-2	Д-1	Д0 ТКМ
Бендамустин	125 мг/м ² /сут	Д-3, развести в 200-250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 1	+			

		часа				
Бендамустин	100 мг/м2/сут	Д-2, развести в 200-250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 1 часа		+		
Мелфалан	100 мг/м2/сут	Д-3 и Д-2; развести в 200- 250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30 минут	+	+		

RIC: GIAC («Пекинский протокол»)													
Название препарата	Доза	Способ введения	Д- 10	Д- 9	Д- 8	Д- 7	Д- 6	Д- 5	Д- 4	Д- 3	Д- 2	Д- 1	Д 01 ТКМ
Цитарабин	4г/м2/сут	Д-10, Д- 9; развести в 400-500 мл физиолог ического раствора; в/в инфузия, в течение 3 часов	+	+									
Бусульфан	4мг/кг/ сут	С Д-8 по Д-6, разделит ь на 4 приема: 06.00, 12.00, 18.00, 24.00, внутри			+	+	+						
Циклофос фамид	30мг/к г/сут	Д-5, Д-4, развести в 500 мл						+	+				

		физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 1 часа, в течение 1 часа, не ранее, чем ч/з 24ч после бусульфана.											
Месна	30мг/кг/сут	Д-5, Д-4, развести в 500 мл 5% глюкозы, в/в инфузия, начать за 1 час до циклофосфамида, в течение 24 часов						+	+				
Кармусти н	250мг/м2/сут	Д-3 развести в 200-250 мл 5% глюкозы инфузия, в течение 1 часа								+			
гATG	2,5 мг/кг/сут	С Д-5 по Д-2, развести в 400-500 мл физиологического						+	+	+	+		

		раствора; (4 мг/мл), в/в инфузия, в течение 12 часов											
С целью профилактики судорог: Леветирацетам 500-1000мг*2р/сут - начало приема за 24ч до Бусульфана, завершение приема через 24ч от последнего приема Бусульфана.													

RIC: Flu/Be								
Название препарата	Доза	Способ введения	Д-4	Д-3	Д-2	Д-1	Д0	ТКМ
Флударабин	30 мг/м2/сут	С Д-4 по Д-2, развести в 200-250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30 мин	+	+	+			
Бендамустин	130мг/м2/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
Флударабин	30 мг/м2/сут	С Д-6 по Д-2, развести 200-250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30 мин	+	+	+	+	+		
Циклофосфамид	60 мг/кг/сут	Д-6, Д-5; развести в 400-500 мл физиологического раствора; в/в инфузия	+	+					

Месна	120 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: Cy/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 400-500 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 течении 24 часов	+	+					
TBI	200 сGy	Д-1, 7 сGy 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
Флударабин	30 мг/м2/сут	С Д-6 по Д-2, развести в 200-250 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30 мин	+	+	+	+	+		ТКМ
TBI	200 сGy	Д-1, 7 сGy в минуту						+	

NMA: TBI (для лимфомы)			
Название препарата	Доза	Способ введения	Д0 ТКМ
TBI	2 Gy	Д0, 7 сGy в минуту	+
Данный режим применяется в исключительных случаях химиорезистентных форм, ранее имевших чувствительность к лучевой терапии.			

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, развести в 400-500 мл физиологического раствора; в/в инфузия, в течение 30 мин	+	+				
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 течении 24 часов			+	+		

Профилактика РТПХ

Потенциально опасным для жизни осложнением гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических клеток (гапло-ТГСК) является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), которая возникает, когда Т-клетки реципиента распознают антигены хозяина на здоровых тканях [8].

Профилактика РТПХ основана на применении ингибиторов кальциневрина (CNI) с кратковременным курсом метотрексата после МАС и комбинации с $\pm$ Микофеноловая кислота (MMF) после RIC Циклоспорин/MTX $\pm$ MMF или Такролимус/MTX $\pm$ MMF для профилактики оРТПХ [9,10].

Таблица-6. Стандартная профилактика РТПХ				
	Циклоспорин (CsA)	Такролимус (TAC)	Метотрексат (MTX)	Микофеноловая кислота (MMF)
Доза	3 мг/кг/день в/в с -1Д и до приживления, далее per os	0,03мг/кг/день с -1Д и до приживления, далее per os	15 мг/м ² день +1 10 мг/м ² день +3, +6, +11	С -1Д по +30Д 30мг/кг/день per os в 2-3 приема

Таблица-6. Стандартная профилактика РТПХ				
	Циклоспорин (CsA)	Такролимус (ТАС)	Метотрексат (MTX)	Микофеноловая кислота (MMF)
Коррекция дозы	Целевая доза для достижения уровня в плазме 150–200 нг/мл; корректируется в зависимости от функции почек	Целевая доза для достижения уровня в плазме 5-15 нг/мл; корректируется в зависимости от функции почек	На +11Д введение может быть отменено при развитии мукозита III/IV степени	Окончание приема проводится одномоментно. В случае развития тяжелого мукозита и невозможности перорального приема препаратов, возможен перевод на внутривенное введение

Циклоспорин-А 3 мг/кг/сутки с дня -1 в\в за два введения 2-часовая инфузия на 100.0 или 250.0 физиологического раствора или 5% глюкозы с последующей коррекцией по концентрации. Целевые значения концентрации 150-200 нг/мл. Перевод на пероральный прием **циклоспорина А** осуществляется после достижения приживления, заживления мукозита и появления возможности принимать пероральные препараты. Рекомендуемый коэффициент перевода с внутривенного на пероральное введение в зависимости от концентрации в крови:

- 200-300 нг/мл: 1:1.3.
- 150-200 нг/мл: 1:1.5.
- <150 нг/мл: 1:1.8.

Прием продолжается до 120 дня, с последующей отменой по 25% от исходной дозы раз в неделю (суммарно за 8 недель).

Такролимус 0.03 мг/кг/сутки вводится на 50 или 250 физиологического раствора в виде 24-часовой инфузии с -1Д с последующей коррекцией по концентрации. Целевые значения концентрации 5-15 нг/мл.

Перевод на пероральный прием такролимуса осуществляется после достижения приживления, заживления мукозита и появления возможности принимать пероральные препараты. Рекомендуемый коэффициент перевода с внутривенного на пероральное введение в зависимости от концентрации в крови:

- 10-15 нг/мл: 1:1.
- 7-10 нг/мл: 1:1.3.

- 5-7 нг/мл: 1:1.5.
- <5 нг/мл: 1:1.8.

Прием продолжается до 120 дня, с последующей отменой по 25% исходной дозы раз в неделю (суммарно за 8 недель).

Коррекция дозы CsA/ТАС:

- нагрузочная доза не корректируется, за исключением достижения токсической концентрации;
- при снижении уровня креатинина до нормы, доза CsA/ТАС увеличивается на 25% с учетом концентрации препарата в крови.
- при повышении уровня концентрации циклоспорина в крови выше целевого уровня прием CsA прекращается на 24-48ч и возобновляется в дозе редуцированной на 50%, после нормализации концентрации препарата в крови;
- при повышении уровня концентрации такролимуса в крови до 30 нг/мл, доза препарата редуцируется на 50%;
- при повышении уровня концентрации такролимуса в крови >30 нг/мл прием ТАС прекращается на 24-48ч и возобновляется в дозе редуцированной на 50%, после нормализации концентрации препарата в крови;

Мониторинг концентрации CsA/ТАС:

- уровень CsA/ТАС мониторируется 2 раза в неделю.
- если концентрация CsA/ТАС ниже терапевтической (целевой), доза эскалируется на 25%;
- если необходимо увеличить дозу CsA >150%, изменяется кратность введения с 2 до 4 р/сут;
- при использовании CsA/ТАС необходимо мониторировать уровень магния в сыворотке крови.

Смена ТАС и CsA: При необходимости замены CsA на ТАС и наоборот, отменяют введение стартового препарата и через 24 часа начинается введение заменяющего препарата, при условии, что концентрация стартового препарата в крови не превышает терапевтическую.

Метотрексат 15 мг/м² в день +1, 10 мг/м² в дни +3,+6, +11 в\в струйно.

Введение кальция фолинат/натрия фолинат: Введение начинается через 24 часа от введения Метотрексата. Вводится по 15 мг струйно каждые 6 часов. Закончить введение необходимо за 12 часов до следующего введения метотрексата.

Лекарственное взаимодействие:

Препараты, значительно повышающие концентрацию CsA/ТАС в крови: противогрибковые средства (кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, клотримазол); макролидные антибиотики (эритромицин, кларитромицин, джозамицин); ингибиторы ВИЧ протеаз (ритонавир); нифедипин, никардипин, дилтиазем, верапамил, даназол; этинилэстрадиол; омепразол; нефазодон. При данной комбинации может потребоваться снижение дозы CsA/ТАС.

Потенциальные ингибиторы CsA/TAC: бромокриптин, кортизон, дапсон, эрготамин, гестоден, лидокаин, мефенитоин, миконазол, мидазолам, нилвадипин, норэтинодрон, хинидин, тамоксифен, (триацетил)олеандомицин; рифампицин, фенитоин, зверобой (*Hypericum perforatum*), карбамазепин, метамизол, изониазид. CsA/TAC потенциально способен снизить клиренс фенобарбитала, гормональных контрацептивов и антипирина.

Одновременное применение CsA/TAC с препаратами, обладающими нефро- или нейротоксичностью (например, аминогликозиды, ингибиторы гиразы, ванкомицин, ко-тримоксазол, НПВС, ганцикловир, ацикловир), может способствовать усилению этих эффектов. CsA/TAC может способствовать развитию или усиливать гиперкалиемию (следует избегать одновременного применения калия или калийсберегающих диуретиков в высоких дозах).

Длительность применения препаратов.

- при развитии гематологического рецидива, все иммуносупрессивные препараты отменяются немедленно;
- при развитии молекулярного рецидива, иммуносупрессивная терапия отменяется в течение 2-4 недель.

Циклофосфамид.

Классическая балтиморская профилактика РТПХ с посттрансплантационным циклофосфамидом (PTCY) включает: ЦФ 50 мг/кг в дни +3 и +4 с последующим введением CNI/MMF с дня +5. Альтернативная схема, используемая в некоторых центрах, включает RTCY, проводимую в дни +3 и +5, с ранним введением CsA/TAC в день -1 или 0 с последующим введением MMF с дня +1 [11].

RTCY все чаще используется при гаплоидентичных и полностью совместимых родственниках ТКМ, как и предполагалось, приводит к снижению частоты РТПХ, особенно хронической. Эти результаты были подтверждены двумя рандомизированными исследованиями 3фазы, проведенными BMT CTN. В первом из них (BMT CTN 1301) RTCY вводился в виде отдельного препарата после схемы MAC с использованием КМ в качестве источника стволовых клеток. В сравнении со схемой TAC + MTX наблюдалась аналогичная частота тяжелой РТПХ и ОВ при использовании только RTCY. В рандомизированном исследовании 3фазы, BMT CTN 1703 сравнивались режимы профилактики RTCY + MMF + TAC и TAC + MTX после аллогенной ТКМ с использованием режима кондиционирования RIC и периферические ГСК. Результаты показали значительное снижение острой и хронической РТПХ при использовании RTCY + TAC + MMF без увеличения риска рецидива или смерти. Не было различий ни в частоте рецидивов/прогрессирования через 1 год, ни в частоте выживаемости через 1 год [12,13].

RTCY также применяется с антитимоцитарным глобулином в качестве профилактики РТПХ в условиях гаплоидентичной трансплантации [14].

Циклофосфамид 50мг/кг (округлить до 100 мг) вводится в Д+3, Д+4 (или +3Д и +5Д в альтернативной схеме) на 500мл-1000мл физиологического раствора; в/в за 2 часа.

С целью профилактики геморрагического цистита вводится Месна в 2раза больше от дозы циклофосфамида. 24-часовая инфузия, начиная за 3 часа перед введением циклофосфамида, заканчивая через 24 часа после окончания введения.

Кроличий антиtimoцитарный глобулин [14,15,16].

Антиtimoцитарный глобулин представляют собой поликлональные сыворотки, полученные при иммунизации кроликов либо против тимоцитов человека, либо против клеточной линии «Jurkat» соответственно. Механизм действия известен лишь частично и включает истощение Т- и В-клеток, ингибирование миграции воспалительных клеток и дендритных клеток, сохранение компартмента Т-регуляторных клеток.

Кроличий антиtimoцитарный глобулин (rATG) [17,18] вводится в течение 3 дней до трансплантации в дозе 2.5 мг/кг на введение (суммарная доза 7.5 мг/кг). Крайне желательно, чтобы дни введения не совпадали с днями приема бусульфана, например в -2 и -1 дни. Разводится на 500 мл физиологического раствора. Кожная проба при использовании кроличьего антиtimoцитарного глобулина не проводится. Введение препарата идет параллельно с введением метилпреднизолона в суммарной дозе 2-3 мг/кг (но не более 250мг/сут). Началу инфузии предшествует в/в болюсное введение 30мг метилпреднизолона с последующей 13-ти часовой инфузией оставшийся суточной дозы метилпреднизолона.

Лошадиный антиtimoцитарный глобулин (hATG)» - может использоваться в исключительных случаях при отсутствии доступа к кроличьему тимоглобулину. Вводится в течение 3 дней до трансплантации в дозе 20-30 мг/кг на введение (суммарная доза 60 мг/кг).

До первого введения проводится кожная проба:

1. В правое предплечье внутрикожно вводится 0,1 мл физиологического раствора, в левое предплечье - 5 мкг препарата.
2. Для получения 5 мкг взять 0,1 мл (5 мг белка) АТГАМ (В 1 флаконе 250 мг АТГ, в 1 мл - 50 мг вещества), развести в 100 мл физиологического раствора (в 1 мл - 50 мкг белка). Взять 0,1 мл (5 мкг белка) и ввести внутрикожно.
3. Местная реакция через час не должна быть в виде волдыря, эритемы и не должна превышать 9 мм. Если реакция отрицательная ввести повторно 5 мкг подкожно.
4. Оценить реакцию через час.

Препарат разводится на 500 мл физиологического раствора. В случае отрицательной кожной пробы проводится 12- часовая инфузия с премедикацией 1 мг/кг метилпреднизолона в/в капельно перед началом введения и через 6 часов после начала введения. В случае положительной кожной пробы доза метилпреднизолона увеличивается до 2 мг/кг. В случае развития аллергической реакции на фоне введения введение препарата

останавливается и вводится 2 мг/кг метилпреднизолона. Инфузия возобновляется с удлинением времени введения до 18 часов после разрешения симптомов аллергии.

Сиролимус (SIR) [19,20]. Используется в комбинации с такролимусом или циклоспорином. Дозировка: 2–4 мг/день, целевой уровень в плазме: 5–15 нг/мл. Обычно применяется в течение 3–6 месяцев после трансплантации. Постепенная отмена начинается после стабилизации состояния пациента и отсутствия признаков РТПХ.

Трансфузионная поддержка

Все готовые компоненты крови (эритроцитарная взвесь, концентраты тромбоцитов, трансфузии гранулоцитов) подлежат облучению [21].

Рекомендуется, облучение не менее 25 Гр и не более 50 Гр для всех компонентов крови. (Европейский комитет (частичное соглашение) по переливанию крови) [22].

Пациентам, перенесшим ТКМ, необходимо переливать облученные продукты крови (не менее чем за 2 недели до сбора стволовых клеток при ауто- и начиная с кондиционирования при алло-ТГСК) [21].

Таблица-7. Показания к проведению трансфузий компонентами крови.	
Абсолютные показания к переливанию концентрата тромбоцитов	Абсолютные показания к переливанию эритроцитарной взвеси [23,24]
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 (острая РТПХ, мукозит, геморрагический цистит или диффузное альвеолярное кровотечение), на основании тщательного клинического наблюдения, может быть оправданным.	

^а Ограничительный порог переливания эритроцитарной взвеси 80г/л рекомендуется пациентам с существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Около 40–50% реципиентов АллоТКМ и доноров не соответствуют по АВО. В посттрансплантационном периоде изменение группы крови и циркуляция алло-агглютининов реципиента приводит к определенным сложностям при проведении трансфузий.

Таблица-8. Трансфузионная поддержка при АВО-несовместимой ТКМ								
			I фаза^а	II фаза III фаза^а				
			Все компо- не- нты	ЭВ	Тромбоциты		Плазма	
АВО несовместим ость	Реципи- ент	Дон- ор		Выбо- р^б	Перв- ый выбо- р	Втор- ой выбо- р^б	Перв- ый выбо- р	Втор- ой выбо- р
Большая	О	А	Реципиен- т	О	А	АВ, В, О	А	АВ
	О	В	Реципиен- т	О	В	АВ, А, О	В	АВ
	О	АВ	Реципиен- т	О	АВ	А, В, О	АВ	—
	А	АВ	Реципиен- т	А, О	АВ	А, В, О	АВ	—
	В	АВ	Реципиен- т	В, О	АВ	В, А, О	АВ	—
Малая	А	О	Реципиен- т	О	А ^с	АВ, В, О	А	АВ
	В	О	Реципиен- т	О	В ^с	АВ, А, О	В	АВ
	АВ	О	Реципиен- т	О	АВ ^с	А, В, О	АВ	—
	АВ	А	Реципиен- т	А, О	АВ ^с	А, В, О	АВ	—
	АВ	В	Реципиен- т	В, О	АВ ^с	В, А, О	АВ	—
Двунаправле	А	В	Реципиен	О	АВ	В, А,	АВ	—

Таблица-8. Трансфузионная поддержка при АВО-несовместимой ТКМ								
			I фаза ^a	II фаза III фаза ^a				
			Все компоненты	ЭВ	Тромбоциты		Плазма	
АВО несовместимость	Реципиент	Донор		Выбор ^b	Первый выбор	Второй выбор ^b	Первый выбор	Второй выбор
нная			т			О		
	В	А	Реципиент	О	АВ	А, В, О	АВ	–

- Не применимо

^a Фаза I до подготовительного режима, фаза II до полного приживления, фаза III после полного приживления

^b Варианты перечислены в порядке предпочтения.

^c По практическим соображениям использование тромбоцитов донорского типа можно определить как первый выбор на этапе III, т. е. после полного приживления трансплантата

Большая или двунаправленная АВО-несовместимая ТКМ может вызвать **приобретенную чистую эритроцитарную аплазию (ПЧКА)**, задержку приживления и повышенную зависимость от трансфузии эритроцитов. Наивысший риск, в случае О группы у реципиента с высоким титром анти-А изоагглютининов с донором группы А [25,26].

Диагноз ПЧКА, устанавливается на сроке +2 месяца после алло-ТКМ, после исключения вирусных инфекций (парвовирус В19, герпесвирусы), рецидива заболевания, лекарственной токсичности, дефицита железа, фолатов, витамина В12. Наиболее часто развивается при большой несовместимости по системе АВ0 реципиента и донора после алло-ТКМ в 30% случаев большой несовместимости.

Критерии диагноза:

- Нормоцитарная анемия с зависимостью от трансфузий эритроцитсодержащих сред.
- Отсутствие ретикулоцитоза в периферической крови (менее 1%).
- Редукция эритроидного ростка или его полное отсутствие при цитологическом исследовании костного мозга (менее 5%).
- Донорский химеризм 95-100%.
- Повышение титров изогемагглютининов в периферической крови более чем в 2 раза от исходного значения.

Если спонтанной ремиссии не происходит и антидонорские изоагглютинины сохраняются, используются различные методы лечения для удаления изоагглютининов, для снижения их продукции или для стимуляции эритропоэза.

При выборе метода терапии рекомендуется учитывать риск развития рецидива основного заболевания, наличие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), гипофункции трансплантата [26,27].

Ранние осложнения.

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

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 Месну, в дозе 2 раза превышающей дозу ЦФ (соотношение 2:1) в виде 24-часовой инфузии. Введение месны 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 [28, 29]

Легкая или умеренная бессимптомная вирурия ВКРyV наблюдается у 5–10% здоровых людей, особенно пожилых и беременных женщин, тогда как высокая вирурия ВКРyV обнаруживается у 50–60% пациентов, перенесших аллогенную ТКМ из-за состояния тяжелой иммуносупрессии.

Вирурия ВКРyV развивается более чем у 50% аллогенных ТКМ, но явная клиническая картина ГЦ возникает примерно у 20% пациентов, поскольку на ее возникновение влияют несколько факторов, связанных с пациентом или трансплантацией:

- тип трансплантата (ПК > КМ);
- тип донора (Гапло > Неродственный донор > Аллогенный родственный донор);
- тип режима кондиционирования (MAC > RIC);
- использование в режиме кондиционирования ATG, ЦФ или BU;
- возникновение острой РТПХ 2–4 степени;

Диагноз ГЦ ассоциированного с полиомавирусом ВК (ВКРyV)

устанавливается при наличии [29]:

- 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 [30].

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 [31].

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% [32].

Лефлуномид - антиметаболит препарата с иммуномодулирующей и противовирусной активностью [33, 34].

Лефлуномид применяется в дозе 100мг/сут в первые 3-5 дней, далее по 20мг/сут внутрь до разрешения гематурии и симптомов дизурии. Контроль вирусной нагрузки в моче проводится еженедельно с помощью количественной ПЦР в реальном времени. Эффективность оценивается на 20-й день от начала терапии лефлуномидом.

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.

Мезенхимальные стромальные клетки (МСК) [35] представляют собой новейшее инновационное лечение, опробованное для ГЦ. МСК обладают потенциалом стимулировать процесс восстановления тканей и оказывать иммуномодулирующее и противовоспалительное действие.

МСК вводятся внутривенно, медианная доза клеток составила 1,0 (диапазон 0,7-2)х10(6)/кг.

Согласно данному исследованию, у пяти пациентов тяжелый геморрагический цистит был полностью купирован после инфузии МСК. Отсутствие макрогематурии констатировано в среднем через 3 (1-14) дня.

Цистоскопическое нанесение фибринового клея [36,37] 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) [38,39], 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 [40,41].

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-9. 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

Терапия с гемтузумаб озогамицин или инотузумаб озогамицин в анамнезе

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 тресульфана
- Режимы основанные на высоких ТВІ

Донор:

- Неродственный донор
- Донор с HLA-mismatch

Профилактика РТПХ:

- Сиролимус + метотрексат + такролимус
- Метотрексат + циклоспорин или такролимус
- Трансплантация без деплеции Т-клеток

Питание:

- Использование парентерального питания

Таблица-10. Диагностические критерии ВОБ [42,43].

Вероятная	Клиническая	Доказанная
Должно присутствовать 2 из нижеперечисленных критериев: – Билирубин ≥ 35 мкмоль/л – Гепаталгия – Прибавка в весе $>5\%$ – Асцит – Признаки ВОБ по УЗИ и/или эластографии	Билирубин ≥ 2 мкмоль/л и 2 из нижеперечисленных критериев: – Болезненная гепатомегалия – Прибавка в весе $>5\%$ – Асцит	Гистологически доказанная ССО/ВОБ или гемодинамически доказанная ВОБ: градиент 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-11. Градация степени тяжести ВОБ [44,45].

	Легкая ^а	Средняя ^а	Тяжелая	Очень тяжелая— ПОН ^б
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	≥85,5 and <136,7	≥136,7
Динамика билирубина			Удвоение в течении 48ч	
Трансаминазы	≤2 × норм	>2 и ≤5 × норм	>5 и ≤8 × норм	>8 × норм
Прибавка в весе			≥5%	≥10%
Функция почек (креатинемия)	Исходный уровень при трансплантации	<1.5 × от исходного уровня	≥1.5 и <2 × от исходного уровня	≥2 × 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 ВОБ.

Рекомендуется введение урсодезоксихолевой кислоты в дозе 12мг/кг/сут с начала кондиционирования до +90 дня после трансплантации [46].

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 [47]. Дефибротид назначают в дозе 25 мг/кг/день в течение не менее 14–21 дня и до исчезновения всех симптомов ВОБ [48].

Синдром приживания (СП) [49].

Этот синдром также называют: *имплантационным синдромом капиллярной утечки; синдромом аутоагрессии; респираторным дистрессом приживания; асептическим септическим шоком и аутологичной РТПХ*. Развивается в результате эндотелиальной дисфункции, вызванной массивным выбросом активированных лейкоцитов и провоспалительных цитокинов во время сложного процесса приживания, а также всеми факторами, которые повреждают эндотелий во время кондиционирования.

Факторы риска: повышенная клеточность, использование G-CSF/GM-CSF, или использование ДМСО (при аутоТГСК).

Таблица-12. Диагностические критерии синдрома приживания			
<i>Б – большие критерии</i>			
<i>м – малые критерии</i>			
<i>[1] Без сердечной недостаточности, тромбоэмболии или инфекции.</i>			
<i>[2] Без гистологических данных острой РТПХ</i>			
Автор	Spitzer [50]	Maiolino et al.[51]	Grant et al.[52]
Клинические критерии	3Б или 2Б + ≥ 1 м	1Б + 1м	2 Б или 1Б + ≥ 2 м
Часы до/после приживания (П)	$96 < П < 96$	$24 < П < \text{любое, после}$	$96 < П < 24$
Неинфекционная лихорадка	Б	Б	Б
Сыпь $>25\%$ поверхности тела	Б [2]	м	Б
Отек легких/гипоксия [1]	Б	м	м
Набор веса $>2.5\%$ от исходного	м	м ($>3\%$ от исходного)	м
Печеночная/почечная дисфункция	м	—	—
Энцефалопатия	м	—	—
Диарея (≥ 2 эпизодов)	—	м	м

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.

При аллоТГСК, явления аллореактивности, использование ингибиторов кальциневрина и повышенный риск инфекций требуют широкой дифференциальной диагностики. Поэтому при подозрении целесообразно использовать диагностические критерии Spitzer которые намного строже и требуют отсутствия гистологических изменений РТПХ, чтобы избежать возможной путаницы с ранней оРТПХ.

Лечение синдрома приживления.

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 [53].

Синдром капиллярной утечки [54].

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 [55,56,57].

ТА-ТМА является редким, но довольно серьезным осложнением ТКМ, проявляется у 20-30% реципиентов. ТМА является многофакторным заболеванием, при котором, генерализованная дисфункция эндотелия приводит к микроангиопатической гемолитической анемии, с активацией тромбоцитов и

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

Таблица-13. Диагностические критерии ТА-ТМА [58]	
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 приживления нейтрофилов 2. Снижение гемоглобина от исходного уровня на 10 г/л 3. Появление зависимости от трансфузий <i>Исключить другие причины анемии, такие как АИГА и ПККА</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-14. Стратификация риска ТМА [58].

Международная консенсусная стратификация риска в модификации Jodele et al.,

Стандартный риск ТА-ТМА	Высокий риск ТА-ТМА
– Повышенный ЛДГ <2х верхних границ нормы – Отношение белка к креатинину в моче <1 mg/mg – I стадия острого повреждения почек KDIGO – Нормальный уровень C5b-9	– Повышенный ЛДГ $\geq 2 \times$ верхних границ нормы* – Отношение белка к креатинину в моче ≥ 1 mg/mg – дисфункция любого органа развившаяся в рамках ТМА (кроме I стадия острого повреждения почек KDIGO) – Повышенный уровень C5b-9 в сыворотке (> верхней границы нормы) – Сопутствующая острая РТПХ II-IV степени * – Сопутствующая системная инфекция (бактериальная или вирусная)*

Стратификация риска, основанная на международном консенсусе, представляет собой модификацию работы Jodele et al., 2015, с дополнительными факторами риска, обозначенными звездочкой () (Schoettler et al., 2023). Почечная недостаточность I стадии, согласно данным исследования KDIGO, определяется как сывороточный креатинин, превышающий исходный в 1,5–1,9 раза. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), отношение белка к креатинину в случайной моче (rUPCR).*

Таблица-15. Лечение ТА- ТМА [58]

Поддерживающая терапия и терапия направленная на лечение ТА-ТМА

Трансфузионная поддержка
 Прекратить воздействие возбудителей, если это возможно
 Модифицировать иммуносупрессию, если по оценки «риск/польза» польза превышает риск (в плане развития острой РТПХ)
 Лечение РТПХ, инфекции
 Агрессивное лечение гипертензии
 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

Таблица-15. Лечение ТА- ТМА [58]

Поддерживающая терапия и терапия направленная на лечение ТА-ТМА

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 [59]. Препарат вводится в дозе 900мг/сут в/в за 1 час капельно 1 раз в неделю (1-2 введения) далее по 600мг/сут 1раз в неделю до разрешения клинической и лабораторной симптоматики.

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 Н сообщалось о случаях ответа в сочетании с ритуксимабом.

Ритуксимаб: Сообщается о 12/15 ответах на ритуксимаб (375мг/м²/сут) [60].

Синдром идиопатической пневмонии (СИП).

Это распространенное альвеолярное повреждение диагностируется при отсутствии активной инфекции нижних дыхательных путей, сердечной или почечной дисфункции и ятрогенной перегрузки жидкостью [61].

Синдром идиопатической пневмонии является неинфекционным повреждением легких после ТГСК, вследствие токсического режима кондиционирования, иммунологического клеточно-опосредованного повреждения (при АллоТГСК) и действия воспалительных цитокинов [62,63]. В настоящее время частота СИП составляет <10% от алло-ТГСК (7% после MAC 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-16. 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:

- (а) БАЛ отрицательный на наличие значимых бактериальных патогенов, включая кислотоустойчивые бациллы, виды *Nocardia* и *Legionella*
- (б) 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*
- (с) 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-17. Лечение, прогноз СИП

Поддерживающие меры	Дополнительная O ₂ терапия Неинвазивная [high-flow nasal O ₂ , 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 [62,64,65]: • 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 [63].

Диффузное альвеолярное кровотечение [66].

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[67].

Факторы риска: Более высокая заболеваемость наблюдается после ТВІ и высокодозной 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-18. 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[68].
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 ауто- и 70% при алло-ТГСК)[66]. –Прогноз при ДАК, возникающем после ауто-ТГСК, лучше

Поздние неинфекционные легочные осложнения (LONIPC) - определяемые как, возникающие более чем через 100 дней после трансплантации, встречаются у 20% реципиентов алло-ТГСК, включающие различные клинические состояния, среди которых наиболее частыми являются синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ) и диффузная интерстициальная болезнь легких (ИБЛ).

Таблица-19. Синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ)	
Время и частота развития	Начало после трансплантации: 6–24 месяца. Частота: 3–11%.
Клинические проявления	–Одышка, непродуктивный кашель и хрипы. –Может протекать бессимптомно, требуя планового наблюдения за функцией легких для раннего выявления (исходный уровень до трансплантации, затем каждые 3 месяца в течение первого года после ТГСК и у пациентов, у которых развивается внелегочная хрРТПХ; тщательный мониторинг

	спирометрии после респираторной вирусной инфекции) [69] Более чем 90% пациентов с СОБ наблюдается более или менее выраженная хроническая РТПХ в других локализациях.
Диагностика	Хроническая РТПХ в других локализациях + нарушение функции легких (NIH консенсус) [70,71]. –Впервые выявленный обструктивный дефект вентиляции с воздушной ловушкой (соотношение ОФВ1/ЖЕЛ < 0,7 или пятый перцентиль от должного; ОФВ1 < 75% от должного со снижением на $\geq 10\%$ от исходного уровня; остаточный объем > 120% от должного) без реакции на бронходилататоры. • <i>Окончательное (не обязательно): гистологическое подтверждение с помощью видеоассистированной торакоскопической хирургии (обструктивный бронхиолит).</i>
КТ легких Прогноз	Требуется для исключения других причин (аномалии легочной паренхимы должны указывать либо на альтернативный, либо на дополнительный диагноз). Картина констриктивного бронхиолита с ослаблением мозаики, бронхоэктазов, утолщения бронхиальной стенки и задержки воздуха при экспираторной КТ ^b Было обнаружено, что бронхиальные нарушения через 3 месяца после трансплантации являются предикторами СОБ. Общая выживаемость: 65–79% через 2 года и 74% через 5 лет в последних исследованиях При раннем начале после ТГСК прогноз хуже Смертность связана с респираторной недостаточностью, обострением респираторных заболеваний [72,73]

^aесли единственным органом, пораженным хронической РТПХ, являются легкие, для подтверждения диагноза необходима биопсия.

^bболее чем у 30% пациентов при предтрансплантационной КТ легких выявляется воздушная ловушка, что ограничивает ценность экспираторной КТ грудной клетки в диагностике посттрансплантационного СОБ.

Последний консенсус NIH не требует биопсии легких; диагноз хронической легочной РТПХ ставится только на основании данных о функции легких. Таким образом, мы говорим о СОБ, а не о констриктивном бронхиолите, который требует гистологического подтверждения.

Лечение СОБ. Важно взвесить соотношение пользы и риска перед началом любого лечения, особенно кортикостероидов, которые, как известно, малоэффективны при СОБ. ОФВ1 чаще всего резко снижается, прежде чем стабилизироваться на более или менее выраженном уровне.

Вторичное снижение функции легких с течением времени часто связано с инфекционными обострениями. В этом контексте обсуждается конечная точка

оценки эффективности любого лечения СОБ: стабилизация или улучшение функции легких [72].

Только ингаляционный будесонид/формотерол продемонстрировал улучшение ОФВ1 при впервые выявленном умеренном или тяжелом СОБ в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании [74].

Лечение будесонид/формотеролом проводится в дозе: 800 мкг будесонида + 24 мкг формотерола в фиксированной комбинации два раза в день. Далее через 1 месяц, проводится оценка функции легких.

Ответ на лечение оценивается как положительный в случае: увеличение ОФВ1 по крайней мере на 200 мл и 12% по сравнению с исходными значениями.

При достижении ответа на лечение, проводится поддерживающая терапия: в дозе 400 мкг будесонида плюс 12 мкг формотерола 2 раза в день в течение еще 6 месяцев [74].

Диффузная интерстициальная болезнь легких (Диффузная ИБЛ).

В отличие от СОБ, 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 [73,75].

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 [75].

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.

Неприживление трансплантата, отторжение трансплантата, гипофункция трансплантата [76].

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.

Полный донорский химеризм: $\geq 95\%$ клеток имеют донорского происхождения.

Смешанный донорский химеризм - соотношение 5–94,9% донорских клеток в миелоидном и лимфоидном компартментах.

Таблица-20. Критерии неприживление трансплантата, отторжение трансплантата, гипофункция трансплантата, EBMT 2024.	
Первичная несостоятельность трансплантата (Первичное неприживление) (Primary graft failure, GF)	АЧН $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ к +30Д с сопутствующей панцитопенией и уровнем донорского химеризма $<5\%$.
Вторичная недостаточность трансплантата (Secondary GF)	Ухудшение гемопоэтической функции (снижение уровня гемоглобина, тромбоцитов или нейтрофилов) после первоначального успешного приживления, требующее поддерживающей терапии (переливания крови/тромбоцитов, факторы роста). Подтверждается снижением донорского химеризма.
Неудовлетворительная функция трансплантата (Poor graft function)	Постоянная зависимость от переливаний крови/тромбоцитов или факторов роста при отсутствии других причин (рецидив заболевания, инфекции, токсичность препаратов). Донорский химеризм сохраняется в целевом диапазоне.
Отторжение трансплантата	Полная потеря донорских клеток опосредовано иммунным ответом реципиента против трансплантата.

Частота отторжения трансплантата составляет $<3\text{--}5\%$ в при ауто- и алло-ТГСК, но увеличивается до 20% при гаплоидентичной ТГСК. Прогноз неблагоприятный, большинство пациентов умирают из-за инфекции или кровотечения. ОВ в течение 3–5 лет после постановки диагноза отторжения, в диапазоне $20\text{--}30\%$.

Факторы риска первичного неприживления/гипофункция трансплантата согласно данным EBMT 2024:

1. Частичная совместимость или HLA с mismatch
2. HLA-антитела
3. Незлокачественные заболевания связаны с более высокой частотой развития первичного неприживления и отторжения
4. Продвинутые стадии заболевания
5. Фиброз костного мозга

6. Возраст донора
7. Спленомегалия.
8. Перегрузка железом
9. Несоответствие АВО: «большая несовместимость» связана с первичным неприживлением и отторжением
10. Криоконсервация
11. Женщина-донор мужчине-реципиенту
12. Вирусные инфекции
13. РТПХ
14. Токсичность препаратов.

Донорспецифические Анти-HLA-антитела [77].

Обнаружение донор-специфичных анти-HLA-антител в сыворотке реципиентов связано с высоким риском первичного неприживления, гипофункции и отторжением трансплантата, а также с худшей выживаемостью пациентов после гаплоидентичной ТКМ. Было обнаружено, что риск отторжения у пациентов с < 5000 составляет 9% против 54% для пациентов с MAX MFI ДСА ≥ 5000 .

Данные свидетельствуют о том, что при уровне MFI ≥ 5000 более высокий риск первичного неприживления, однако отторжение может произойти при любом уровне MFI донор специфичных антител.

Определение уровня ДСА следует проводить во время идентификации донора (для выбора донора), а также в течение месяца до трансплантации.

Лечение и десенсибилизирующая терапия: стандартной схемы не существует.

-Удаление антител: плазмаферез 1–4 процедуры на –10–17 Дни, и даже после трансплантации.

-Ингибирование продукции антител: Ритуксимаб 375 мг/м² внутривенно.

-Нейтрализация антител: инфузия 20–40 единиц тромбоцитов, отобранных для обмена донорскими антигенами или лейкоцитарным слоем из 1 единицы крови, в 1-й день.

Рекомендации по лечению неприживления/гипофункции/отторжения:

Важно применять их сразу же при подозрении:

1. Отмена токсичных препаратов, лечение инфекций, коррекция иммуносупрессии (рекомендовано более быстрая отмена ИСТ при смешанном химеризме, особенно при использовании RIC).

2. Г-КСФ для стимуляции нейтрофилов - 5 мкг/кг/сут x10 дней или до повышения уровня нейтрофилов $\geq 3 \times 10^9/\text{л}$, +2 следующих дня.

3. 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**. Элтромбопаг может быть опробован до перехода к повторной трансплантации, но четкие протоколы дозирования отсутствуют [78].

4. Инфузия CD34+ клеток (Boost инфузия). Четких рекомендаций когда ее следует проводить нет. Но, вероятно, через 2–3 месяца после неудачного применения первоначальных мер. С или без дополнительной иммуносупрессией: hATG 20-30 мг/кг, 12-часовая инфузия, 1-2 введения или rATG 1,5-2,5мг/кг/сут 12-часовая инфузия, 1-2 введения [79].

5. Мезенхимальные стволовые клетки [80] - МСК вводиться однократно внутривенно, инфузию проводят в дозе 1-2 млн клеток/кг массы тела через центральный венозный катетер и в течение 1 часа после размораживания. Премедикация Метилпреднизолоном в дозе 1-2 мг/кг и антигистаминным препаратом. Вводят однократно или курсом из 2–3 инфузий с интервалом в неделю. МСК могут вводиться как от третьего стороннего донора, так и от самого реципиента (если сохранены).

В клинических исследованиях МСК вводят **начиная с дня +28**, но возможны индивидуальные вариации. Механизм действия МСК: Иммуномодуляция (подавление реакции "трансплантат против хозяина" — РТПХ). Поддержка микроокружения костного мозга за счет секреции цитокинов. Снижение риска фиброза и апоптоза в нише гемопоэтических стволовых клеток.

Перед введением МСК необходимо исключить инфекции, рецидив основного заболевания и другие причины недостаточности трансплантата.

Оценка гематологического ответа проводится каждые 30 дней с дня введения клеток (Д0) по уровню абсолютного числа нейтрофилов и регистрацией частоты и количества переливаний (эритроцитарной взвеси, концентрата тромбоцитов): Д0 (исходный уровень), +30, +60, +90, +120, +150 и день +180.

Первичный ответ оценивается в течении 90 дней. Ответ оценивается по следующим критериям:

-Абсолютное число нейтрофилов $\geq 1 \cdot 10^9/\text{л}$

-Тромбоциты $\geq 20 \cdot 10^9/\text{л}$ без переливаний в течении 30-ти дней

-Гемоглобин $\geq 80\text{г/л}$ без переливаний в течении 30-ти дней

Полный ответ (ПО): ответ по 3-м росткам

Частичный ответ (ЧО): ответ по крайней мере в 1 линии, но с сохранением 1 или 2 цитопений
Отсутствие ответа (НО) отсутствие улучшения по какой-либо цитопении.

Для пациентов с монолинейной цитопенией применимы только ПО и НО.

6. Повторная трансплантация. Предпочтительны периферическая кровь или костный мозг от альтернативного донора. Избегать доноров с наличием донорспецифических антител. Рекомендовано использовать режимы сниженной интенсивности.

7. Инфузия донорских лимфоцитов (DLI) — это аллогенная иммунотерапия, используемая после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. DLI усиливает эффект «трансплантат

против опухоли», вызванный инфузией CD3+ Т-клеток, но может вызвать реакцию «трансплантат против хозяина». DLI может быть рекомендована, если наблюдается снижение уровня донорского химеризма а также пациентам с высоким риском рецидива заболевания [81].

8. Тактика при рецидивах/неполном химеризме после ТКМ.

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

- Отмену иммуносупрессивной терапии (при бластозе менее 20% без последующей химиотерапии);
- Химиотерапию в зависимости от нозологии. При нейрорецидиве после не менее 2х курсов системной химиотерапии проводится облучение ЦНС.
- Инфузию лимфоцитов доноров. В настоящее время, согласно рекомендациям EBMT 2024 выделяют следующие под типы DLI:

Профилактическая инфузия донорских лимфоцитов (Pro-DLI) применяется у пациентов с высоким риском рецидива, но на стадии, когда нет никаких признаков основного заболевания. Обычно профилактическое введение лимфоцитов назначается, с +90 или +100 дня после трансплантации, при условии, что пациент не принимает иммуносупрессию и не имеет признаков РТПХ в течение 1 месяца. Дозы CD3+, используемые для первой инфузии, зависят от типа донора и времени и варьируются от 1×10^5 /кг реципиента до 1×10^6 /кг реципиента[81,82,83].

Превентивная инфузия донорских лимфоцитов (Pre-DLI) проводится в случае сохраняющейся минимальной резидуальной болезни (МРБ) или при первых признаках рецидива, таких как позитивность МРБ или снижения донорского химеризма. Для сохраняющейся МРБ используются те же начальные дозы клеток, что и для профилактической DLI, с последующими повторными DLI с интервалом в 4–12 недель, используя схему увеличения дозы и увеличивая дозировку клеток в пять-десять раз при каждой инфузии.

В качестве альтернативного метода, используются в пять-десять раз более высокие начальные дозы клеток по сравнению с профилактикой. Всего проводится от 3-х до 4-х DLI, а последующие инфузии в основном берутся из того же афереза, что и первый, но замораживаются в ранее запланированных дозировках. При возникновении РТПХ после DLI останавливается. При повторном появлении позитивного МРБ или смешанного химеризма, время проведения DLI зависит от возникновения этих обстоятельств [84,85].

При рецидиве обязательно сочетание DLI с химиотерапией, и дозы клеток, используемые в этой ситуации, обычно на порядок выше, чем при профилактической или превентивной DLI (1×10^7 /кг). Повторные DLI могут рассматриваться после рецидивов, основываясь, например, на положительности МРБ через 6–8 недель после DLI [86,87].

Таблица-21. Сроки и дозировка профилактических и превентивных DLI.

	Первая доза	МРБ	Неродственный	Альтернативный донор, в т.ч	Количество DLI
--	-------------	-----	---------------	-----------------------------	----------------

			донор	гапло-донор	
Pro-DLI	ч/з 3 мес от ТГСК	$1 \cdot 10^5/\text{кг}$	$1 \cdot 10^5/\text{кг}$	$1 \cdot 10^5/\text{кг}$	1-3 ^b
	ч/з 6 мес ^a от ТГСК (группа высокого риска)	$1 \cdot 10^6/\text{кг}$	$1 \cdot 10^6/\text{кг}$	$5 \cdot 10^5/\text{кг}$	
Pre-DLI	3 мес	$1-5 \cdot 10^5/\text{кг}$	$1 \cdot 10^5/\text{кг}$	$1 \cdot 10^5/\text{кг}$	1-4 ^c
	6 мес	$1-3 \cdot 10^6/\text{кг}$	$1 \cdot 10^6/\text{кг}$	$5 \cdot 10^5/\text{кг}$	
Рецидив	После ХТ	$1 \cdot 10^7/\text{кг}$	$1 \cdot 10^7/\text{кг}$	$1 \cdot 10^6/\text{кг}$	1-4 ^d

Интервал между DLI: не менее 4–6 недель

^aНачиная с 4 месяца, можно обсуждать более высокие дозы в диапазоне, применяемом в 6 месяцев.

^bВторая и третья доза: увеличьте каждую дозу DLI на 0,5–1 log

^cКоличество DLI обсуждается: в зависимости от МРБ/химеризма, обсуждать при МРБ-/полном химеризме; при отсутствии маркера МРБ: в зависимости от РТПХ

^dВторая-четвертая доза: увеличивайте каждую дозу DLI на 1 log до максимальной дозы $1 \cdot 10^8/\text{кг}$.

Диагностика, профилактика и лечение инфекционных осложнений

Профилактика и лечение цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ)

Пациентам алло-ТГСК рекомендовано еженедельно определять на наличие ЦМВ, в течение первых 3 месяцев после ТГСК методом ПЦР.

Пациенты с РТПХ и пациенты с подтвержденной репликацией ЦМВ должны находиться под более длительным наблюдением.

Если возможно, для пациента с серонегативным статусом ЦМВ следует выбрать донора, серонегативного по ЦМВ. Следует использовать безопасные по ЦМВ продукты крови.

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

Рекомендуемые препараты для профилактики:

1. Летермовир 480мг/сут (240мг/сут пациентам получающим циклоспорин), принимаемый в течение 3 месяцев после трансплантации, снижает риск клинически значимой инфекции ЦМВ инфекции. (необходимость упреждающей противовирусной терапии и/или заболевания ЦМВ), а также смертность от всех причин у пациентов с ЦМВ(+) [90].

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. Для диагностики ЦМВ болезни обязательно определение органоного вовлечения методами, отличными от ПЦР.

Рекомендаций относительно того, какой уровень ДНК ЦМВ следует использовать как показания к превентивной (упреждающей) терапии нет [89].

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 алло-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 [89].

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 [90].

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. Все пациенты и доноры алло-ТГСК должны необходимо определять антитела к ЭБВ перед ТГСК.

Поскольку ЭБВ-ПТЛЗ после трансплантации обычно имеет донорское происхождение и ЭБВ может передаваться с трансплантатом, риск ЭБВ-ПТЛЗ выше, если донор серопозитивен.

Анти-CD20 моноклональные антитела используются для предотвращения реактивации вируса Эпштейна-Барр у пациентов из группы высокого риска.

Лечение ЭБВ: Большинство случаев реактивации ВЭБ протекают субклинически и не требуют терапии. Противовирусная терапия не эффективна. Превентивная терапия антителами к CD-20 является одним из вариантов снижения риска развития ЭБВ-ПТЛЗ.

Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛЗ) [91] - Посттрансплантационные лимфопролиферативные заболевания (ПТЛЗ) представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных заболеваний, которые возникают в условиях трансплантации и являются результатом неконтролируемой неопластической пролиферации лимфоидных или плазматических клеток в контексте внешней иммуносупрессии после трансплантации. ПТЛЗ в условиях ТГСК в основном вызваны латентным

вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ, ВГЧ-4), принадлежащим к семейству герпесвирусов.

ВЭБ ассоциируется с развитием различных заболеваний, которые можно разделить на первичные синдромы, опухоли, связанные с ВЭБ, и посттрансплантационные заболевания, связанные с ВЭБ: ПТЛЗ и другие заболевания органов-мишеней (энцефалит/миелит, пневмонит, гепатит или гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз).

Первичная ЭБВ инфекция - вирус ЭБ обнаруживается (нуклеиновая кислота или серологически) у человека, не инфицированного ранее ЭБВ.

Рецидивирующая ЭБВ инфекция (ранее: латентная инфекция) диагностируется путем обнаружения ДНК ВЭБ в крови у ранее инфицированного человека.

ПТЛЗ или посттрансплантационное заболевание органа-мишени, ассоциированное с ЭБВ, может быть диагностирован на вероятном или доказанном уровне:

Вероятное заболевание диагностируется в случае значительной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии или других проявлений со стороны органов-мишеней (без биопсии тканей, но при отсутствии другой документально подтвержденной причины) в сочетании с высокой ДНК-ЭБВ-виремией.

Подтвержденное заболевание диагностируется в случае наличия симптомов и/или признаков со стороны пораженного органа вместе с обнаружением РНК, кодируемой ЭБВ, методом гибридизации in situ (EBER-ISH) в образце ткани (иммуногистохимия белков ЭБВ имеет хорошую специфичность, но более низкую чувствительность; эти белки по-разному экспрессируются в биоптатах ПТЛЗ).

В классификации ВОЗ лимфоидных злокачественных новообразований 2022 года ПТЛЗ больше не указаны и определяются как лимфопролиферативные заболевания, связанные с иммунодефицитом.

Клинические проявления. Лимфаденопатия и лихорадка являются наиболее распространенными симптомами. Редкие проявления ПТЛЗ, связанные с вирусом Эпштейна-Барр (ЭБВ), также называемые поражением органов-мишеней ЭБВ, включают энцефалит/миелит, пневмонит, гепатит и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Диагностика ПТЛЗ.

- **Мониторинг ЭБВ-ДНК-виремии:** серийное количественное измерение вирусной нагрузки ЭБВ после трансплантации в настоящее время является методом выбора для раннего выявления и мониторинга прогрессирования и ответа на лечение ЭБВ-ПТЛЗ. У пациентов с отрицательным результатом на ДНК-ЭБВ частота скрининга должна составлять 1 раз в неделю, в то время как у пациентов с растущей ДНК-ЭБВ-виремией может быть рассмотрен более частый отбор проб, поскольку расчетное время удвоения для ЭБВ может быть всего 56ч.

- Скрининг следует продолжать не менее 4 месяцев у пациентов с высоким риском. Более длительный мониторинг рекомендуется у пациентов с плохим восстановлением Т-клеток, с тяжелой РТПХ, после гапло-ТГСК, с использованием деплеции Т-лимфоцитов, после кондиционирования с помощью АТG/алемтузумаба или у тех, у кого произошла ранняя реактивация ЭБВ.

- *ПЭТ-визуализация:* По определению, ПТЛЗ является неопластической лимфопролиферацией. Злокачественные лимфомы обладают способностью метаболизировать 18F-фтордезоксиглюкозу (ФДГ), которая используется при ПЭТ-визуализации. В большинстве случаев ПТЛЗ имеет ФДГ-зависимую гистологию; таким образом, ФДГ-ПЭТ является важным диагностическим инструментом для этого заболевания.

- *Гистологическое исследование:* Обнаружение вирусных антигенов или гибридизация *in situ* для транскриптов EBER (ЭБВ-кодируемой РНК).

Имеющиеся в настоящее время данные не позволяют определить однозначное пороговое значение ДНК-ЭБВ для диагностики ЭБВ-ПТЛЗ или других заболеваний органов-мишеней, вызванных ЭБВ, у пациентов после ТГСК.

Профилактика и Лечение ПТЛЗ. Терапевтические подходы, применяемые для профилактики и лечения ЭБВ-ПТЛЗ, включают введение ритуксимаба, снижение иммуносупрессии, DLI и химиотерапии, в то время как другие методы имеют лишь историческую ценность.

Превентивная терапия (упреждающая терапия) – это лекарственная или клеточная терапия (цитотоксические Т-лимфоциты ЭБВ), назначаемая пациенту с ДНК-ЭБВ-виремией с целью профилактики ЭБВ-ПТЛЗ.

Основной метод превентивной терапии включает: **Ритуксимаб 375мг/м²/сут в/в 1 раз в неделю** до отрицательного результата ДНК-ЭБВ виремии. Обычно достаточно 1–2 доз ритуксимаба[92].

Ритуксимаб следует сочетать со снижением иммуносупрессивной терапии, если это возможно. Противопоказанием для снижения ИСТ является тяжелая, неконтролируемая острая или хроническая РТПХ. Такой подход может иметь дополнительное преимущество от введения ритуксимаба, поскольку ритуксимаб, возможно, снижает риск острой/хронической РТПХ.

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). Пациенты серопозитивные по ВПГ, проходящие алло-ТГСК, должны получать профилактическое противовирусное лечение.

Профилактика: Ацикловир 250мг/м² или 5 мг/кг внутривенно каждые 12 часов или пероральный ацикловир 3×200мг–2×800 мг/день, пероральный Валакловир 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 [93].

HBsAg (или ДНК-HBV)-позитивные доноры:

Донор HBsAg (+) передает HBV реципиенту в 22–44% случаев. Рекомендуется противовирусная терапия донора и, если возможно, противовирусная профилактика реципиента. Можно рассмотреть добавление иммуноглобулина против гепатита В. Предварительная вакцинация реципиента перед ТГСК, если это возможно, может снизить передачу HBV от донора.

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

Проведение противовирусного лечения донору, по крайней мере, в течение 4 недель, или до получения отрицательного анализа ПЦР.

Реципиентам с положительным ДНК-HBV или HBsAg – необходимо проводить противовирусную профилактику всем реципиентам с положительным ДНК-HBV или HBsAg. Тенофовир дизопроксил (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 присутствует РТПХ или проводится иммуносупрессия.

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 дизопроксилем 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) [94].

HBsAg (или ДНК-HBV)-положительные доноры.

Донор HBsAg (+) передает HBV реципиенту в 22–44% случаев. Рекомендуется противовирусная терапия донора и, если возможно, противовирусная профилактика реципиента. Можно рассмотреть добавление иммуноглобулина против гепатита В. Предварительная вакцинация реципиента перед НСТ, если это возможно, может снизить передачу HBV от донора.

Вакцинация вирусного гепатита В [95]:

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 вирусного гепатита В.

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 [96].

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

Инфекция, вызванная ВГС, не исключает ТГСК, но возможное наличие фиброза печени или наличие цирроза и гипертензии 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 при иммуносупрессивной терапии, 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-щающих схем лечения.

Наличие положительного результата теста на РНК ВГС у реципиента 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.

Если донор РНК-ВГС-положительный, инфекция будет передана реципиенту во всех случаях. РНК-ВГС-положительный донор может быть рассмотрен, если другие варианты донорства считаются неподходящими. В этом случае донор должен быть быстро обследован гепатологом, и следует рассмотреть лечение противовирусными препаратами прямого действия.

Лечение вирусного гепатита С.

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 [97].

Обновленные рекомендации ЕСИЛ относительно фармакологической противогрибковой профилактики зависят от фазы:

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 грибков, общей выживаемости, частоте ИФД, инвазивного аспергиллеза, эмпирическом использовании противогрибковых препаратов и токсичности по сравнению с флуконазолом.

Во время фазы после приживления (РТПХ)

1. Позаконазол (пероральный раствор или гастрорезистентная таблетка 200мг*каждые 8ч или внутривенно 300 мг каждые 24 часа после нагрузочной дозы 300 мг каждые 12 часов в первый день) является препаратом выбора для противогрибковой профилактики согласно рекомендациям ECIL.

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 и до тех пор, пока продолжается иммуносупрессия. 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 [97,98]:

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 ECIL 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) или неконтролируемой РТПХ. 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 [99].

2. Изавуконазол 200 мг 3 раза в день в течение 2 дней, затем 200 мг/сут. Эффективен и лучше переносится, чем вориконазол [100].

3. Липосомальный амфотерицин В 3 мг/кг/сут. Альтернатива при непереносимости азолов или резистентности к ним [99, 101].

Длительность терапии 6–12 недель, с последующей вторичной профилактикой при продолжающейся иммуносупрессии [98].

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 [99].

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 [102].

Пневмоцистная пневмония (ПЦП):

1. Триметоприм/сульфаметоксазол 15–20 мг/кг/сут (по триметоприму) в течение 3 недель. после чего показана вторичная профилактика[103].

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) [104].

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 [105,106].

Клинические проявления инфекционных осложнений у пациентов с нейтропенией и получающих иммуносупрессивную терапию, в особенности ГКС, 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 (например, АТГ).
- Трансфузионные реакции.
- Синдром высвобождения цитокинов (СВЦ).
- Мукозит.
- Синдром приживления.
- РТПХ.
- 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 *Clostridioides 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; Рекомендуются 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-лактаменный антибиотик с антисинегнойной 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 [105, 107, 108]:

Таблица-22. Стратегия инициальной антибактериальной терапии		
Стратегия	Эскалация	Деэскалация

Таблица-22. Стратегия инициальной антибактериальной терапии

Стратегия	Эскалация	Дэскалация
Определен ие	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 (деэскалируется), если патоген с множественной лекарственной устойчивостью не изолирован, т. е: • Выделен восприимчивый штамм • Нет микробиологических результатов
Обычно используем ые антибиоти ки:	Монотерапия антисинегнойными цефалоспоридами (цефепим, цефтазидим) или пиперациллином- тазобактамом	• Карбапенемы или новая комбинация β-лактама/ингибитора β-лактама (например, цефтолозана/тазобактам или Цефтазидима и ингибитор β-лактамазы) для охвата продуцентов ESBL и некоторых резистентных штаммов (MRGN). Например: • β-лактамные АБ + аминогликозиды • β-лактамные 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 [109,110]:

- **ESBL-продуцирующие *Enterobacteriaceae*:** Карбапенемы (меропенем 1-2г каждые 8 часов).
- **KPC-продуцирующие *Enterobacteriaceae*:** Меропенем-ваборбактам (2 г каждые 8 часов) или Цефтазидим и ингибитор β-лактамазы (2,5 г каждые 8 часов).
- **OXA-48-продуцирующие *Enterobacteriaceae*:** Цефтазидим и ингибитор β-лактамазы (2,5 г каждые 8 часов).
- **Металло-β-лактамазы:** Азтреонам + Цефтазидим и ингибитор β-лактамазы 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 и ингибитор b-лактамазы (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 [111,112]:

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 -лактам 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 боя, 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. Рекомендуются консультации 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

(е) постоянно положительных (>72 ч) посевах крови при применении соответствующих антибиотиков

(ф) 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.

Диагностика и лечение реакции трансплантат против хозяина (РТПХ)

Таблица-23. Современная классификация острой и хронической РТПХ. EBMT 2024.

Классификация	Дни после ТГСК	Черты оРТПХ	Черты хрРТПХ
Острая РТПХ			
– Классическая	<100 дней	Да	Нет
– Персистирующая, рекуррентная или позднее начало	>100 дней	Да	Нет
Хроническая РТПХ			
– Классическая	Нет ограничений по времени	Нет	Да
– Overlap синдром	Нет ограничений по времени	Да	Да

Рисунок-1. Органы мишени при острой РТПХ.

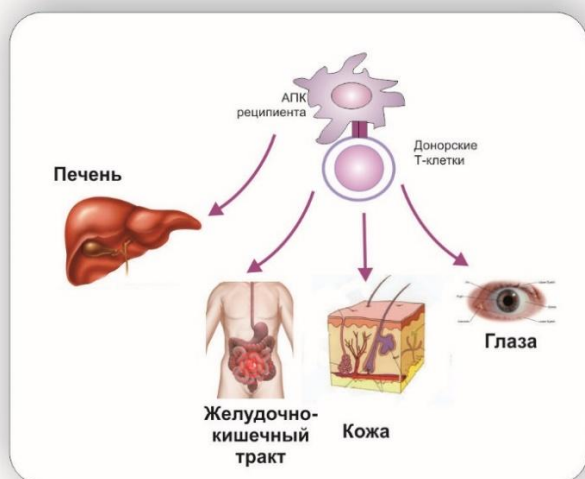


Таблица-24. Классификация стадирования пораженных органов при острой РТПХ

***Стадии (Stage) — степень поражения конкретного органа (кожа, печень, ЖКТ). Grade — степень тяжести РТПХ**

Стадирование острой РТПХ (according to Harris et al. 2016) [113]

Стадия (stage)*	Кожа (только активная эритема)	Печень (билирубин)	Верхние отделы ЖКТ	Нижние отделы ЖКТ (количество стула/день)
0	Отсутствие активной (эритематозной) сыпи РТПХ	<35 мкмоль/л	Отсутствие или периодическая тошнота, рвота или анорексия	<500 мл/день или <3 эпизодов/день
1	Макулопапулезная сыпь <25% поверхности тела	35-52,9 мкмоль/л	Постоянная тошнота, рвота или анорексия	500–999 мл/день или 3–4 эпизода/день
2	Макулопапулезная сыпь 25–50% поверхности тела	53-102,5 мкмоль/л	—	1000–1500 мл/день или 5–7 эпизода/день
3	Макулопапулезная сыпь >50% поверхности тела	103–257 мкмоль/л	—	>1500 мл/день или >7 эпизодов/день
4	Генерализованная эритродерма (>50% поверхности тела) плюс буллезные образования и десквамация >5% поверхности тела	>257 мкмоль/л	—	Сильная боль в животе с кишечной непроходимостью или без нее, или обильно кровавый стул (независимо от объема стула)

Таблица-25. Общая клиническая классификация степени тяжести (на основе наиболее тяжелого поражения органов-мишеней) острой РТПХ

Grade	Описание
0	Нет стадии 1–4 любого органа.
I	Кожа стадии 1–2 без поражения печени, верхнего или нижнего отдела ЖКТ.
II	Сыпь стадии 3 и/или печень стадии 1 и/или верхний отдел ЖКТ стадии 1 и/или нижний отдел ЖКТ стадии 1.

III	Печень стадии 2–3 и/или нижний отдел ЖКТ стадии 2–3, с кожей стадии 0–3 и/или верхний отдел ЖКТ стадии 0–1.
IV	Кожа стадии 4, печень или нижний отдел ЖКТ стадии 4, с верхним отделом ЖКТ стадии 0–1.

Таблица-26. Клинические проявления острой РТПХ

Орган	Клиническая манифестация
Кожа	Эритематозная макулопапулезная сыпь, часто изначально поражающая ладони и подошвы. Может прогрессировать, охватывая всю поверхность тела и с зудом и/или болезненностью. В тяжелых случаях могут образовываться буллы, приводящие к десквамации.
Печень	Холестаз с выраженной желтухой или без нее Сравнительно преобладает нарушение холестатических ферментов, чем трансаминаз.
ЖКТ	Верхние отделы: анорексия, тошнота и рвота. Нижние отделы: диарея, обычно зеленая и водянистая; в тяжелых случаях диарея содержит свежую кровь и слизистую и сопровождается спазмами в животе и иногда паралитической непроходимостью кишечника.

Таблица-27. Гистопатологические данные острой РТПХ

Орган	Гистопатологические признаки
Кожа	Диагностическим признаком является лихеноидная инфильтрация верхней дермы и нижнего эпидермиса с вакуолизацией, дистрофией и отдельными некрозами клеток базального слоя эпидермиса. Grade I: вакуолизация эпидермальных базальных клеток. Grade II: наличие отдельных некротических кератиноцитов. Grade III: сливающиеся области некроза кератиноцитов, образующие буллы. Grade IV: слущивание эпидермиса.
Печень	Наиболее постоянным гистологическим признаком является повреждение небольших желчных протоков, которое обычно наблюдается в сочетании с холестазом и редко встречается при других осложнениях ТГСК. Клетки желчного эпителия имеют увеличенные гиперхромные ядра или маленькие пикнотические ядра и вакуолизированную цитоплазму. Перипортальный и среднезональный гепатоцеллюлярный некроз и минимальные лимфоцитарные инфильтраты в портальном тракте Хотя существует гистологическая классификация гистологии печени, она не имеет доказанной прогностической ценности.

ЖКТ	«Взрывающиеся крипты», внутри которых происходит некроз отдельных эпителиальных клеток на периферии крипт, в результате чего остаются фрагменты ядерного и цитоплазматического мусора Grade I: некроз отдельных клеток. Grade II: потеря отдельных крипт. Grade III: потеря двух или более смежных крипт с изъязвлением. Grade IV: оголение эпителия.
------------	--

Таблица-28. Алгоритм лечения острой РТПХ [114,115,116,117]

Орган/ Система	Препараты первой линии	Доза и кратность	Критерии оценки ответа	Критерии смены терапии	Критерии отмены терапии
Кожа (легкая форма, Grade I)	Топические кортикостероиды (бетаметазон, мометазон, клобетазол).	Наносить тонким слоем 1–2 раза в день.	Уменьшение эритемы, зуда, шелушения.	Отсутствие улучшения через 7–10 дней или прогрессирование симптомов.	Полное исчезновение симптомов.
	Топические ингибиторы кальциневрина (такролимус мазь 0,03% или 0,1%, пимекролимус крем).	Наносить тонким слоем 2 раза в день.	Уменьшение воспаления и зуда.	Отсутствие улучшения через 2–4 недели.	Полное исчезновение симптомов.
Кожа (умеренная и тяжелая форма, Grade II–IV)	Системные кортикостероиды (метилпреднизолон 2 мг/кг/день).	Внутривенно или перорально в два приема.	Уменьшение эритемы, зуда, шелушения.	Отсутствие улучшения через 3–5 дней или прогрессирование симптомов.	Полное исчезновение симптомов.
	Комбинация с ингибиторами кальциневрина (циклоспорин 3–5	в 2 приема п/о или в/в суточно.	Улучшение симптомов кожи.	Отсутствие улучшения через 7–10 дней.	Полное исчезновение симптомов.

Таблица-28. Алгоритм лечения острой РТПХ [114,115,116,117]

Орган/ Система	Препараты первой линии	Доза и кратность	Критерии оценки ответа	Критерии смены терапии	Критерии отмены терапии
	мг/кг/день или такролимус 0,03–0,05 мг/кг/день).				
	Комбинация с микофенолат а мофетиллом (MMF) (15– 30 мг/кг/день).	в 2-3 приема п/о.	Улучшение симптомов кожи.	Отсутствие улучшения через 7–10 дней.	Полное исчезновение симптомов.
Слизисты е	Топические кортикостеро иды (гидрокортиз оновая мазь 1%, бетаметазон гель).	Наносить на слизистые 2–3 раза в день.	Уменьшени е боли, заживление язв.	Отсутствие улучшения через 7–10 дней.	Полное заживление слизистых.
	Топические анестетики (лидокаин гель 2%, бензокаин спрей).	Наносить по мере необходимо сти, но не чаще 3–4 раз в день.	Уменьшени е боли.	Отсутствие улучшения через 3–5 дней.	Полное исчезновение боли.
	Топические антисептики (хлоргексиди н 0,05%, мирамистин).	Полоскать или наносить 2– 3 раза в день.	Профилакти ка вторичной инфекции.	Появление признаков инфекции (нагноение, лихорадка).	Полное заживление слизистых.
Печень	Системные кортикостеро иды (метилпредни золон 2мг/кг/день).	Внутривенн о или перорально два приема	Снижение уровня билирубина, улучшение функции печени.	Отсутствие улучшения через 3–5 дней или прогрессиро вание симптомов.	Нормализация уровня билирубина и функции печени.

Таблица-28. Алгоритм лечения острой РТПХ [114,115,116,117]

Орган/ Система	Препараты первой линии	Доза и кратность	Критерии оценки ответа	Критерии смены терапии	Критерии отмены терапии
	Комбинация с ингибиторам и кальциневрин а(циклоспори н 3–5 мг/кг/день или такролимус 0,03–0,05 мг/кг/день).	в 2 приема п/о или в/в суточно.	Улучшение функции печени.	Отсутствие улучшения через 7–10 дней.	Нормализация уровня билирубина и функции печени.
ЖКТ	Системные кортикостероиды (метилпреднизолон 2мг/кг/день).	Внутривенно или перорально в два приема.	Уменьшение диареи, болей в животе, улучшение аппетита.	Отсутствие улучшения через 3–5 дней или прогрессирование симптомов.	Полное исчезновение симптомов.
	Будесонид (9 мг/день перорально).	в 3 приема в форме капсул с замедленным высвобождением.	Уменьшение диареи, болей в животе.	Отсутствие улучшения через 2–4 недели.	Полное исчезновение симптомов.
Резистентные формы (все системы)	Руксолитиниб (10 мг*2 раза в день).	Перорально	Улучшение симптомов кожи, печени, ЖКТ.	Отсутствие ответа через 28 дней.	Достижение полного ответа.
	Экстракорпоральная фотоферез	2 раза в неделю.	Улучшение симптомов кожи, печени, ЖКТ.	Отсутствие улучшения через 4–6 недель.	Достижение контроля симптомов.
	Мезенхимальные	1–2 млн клеток/кг	Улучшение симптомов	Отсутствие ответа через	Достижение контроля

Таблица-28. Алгоритм лечения острой РТПХ [114,115,116,117]

Орган/ Система	Препараты первой линии	Доза и кратность	Критерии оценки ответа	Критерии смены терапии	Критерии отмены терапии
	стромальные клетки	внутривенно по 1–2 дозы с интервалом в 1 неделю.	кожи, печени, ЖКТ.	4 недели.	симптомов.

Рисунок 2. Схема снижения дозы ГКС.



Схема приема Руксолитиниба при острой РТПХ. Препарат применяется в дозе 10мг*2р/день. Оценка ответа на 28 дней от начала приема препарата. **Снижение иммуносупрессии проходит в 2 этапа:** сначала постепенное снижение дозы кортикостероидов, а затем постепенное снижение дозы ингибиторов калциневрина/руксолитиниба у пациентов, отвечающих на терапию.

ГКС: Снижение дозы на 10% каждые 5 дней у пациентов с полной или частичной регрессией ремиссии, по наблюдениям исследователя, начиная не ранее 7-го дня и продолжая примерно до 56-го дня, обеспечивая постепенное снижение дозы в течение 7-8 недель.

ТАК: Снижение дозы на 25% в месяц, начиная с 56-го дня, у пациентов, у которых наблюдается полное исчезновение всех признаков/симптомов оРТПХ, после отмены системных кортикостероидов.

Руксолитиниб: после отмены системных кортикостероидов, снижение дозы на 50% каждые 2 месяца (56 дней), начиная на 56-й день у пациентов с ответом на терапию. Начальная доза снижается до 5 мг перорально 2 раза в день. При выявлении устойчивого стабильного ответа, дополнительно снижают дозу на 50% до 5 мг перорально 1 раз в день в течение дополнительных 56 дней перед отменой терапии.

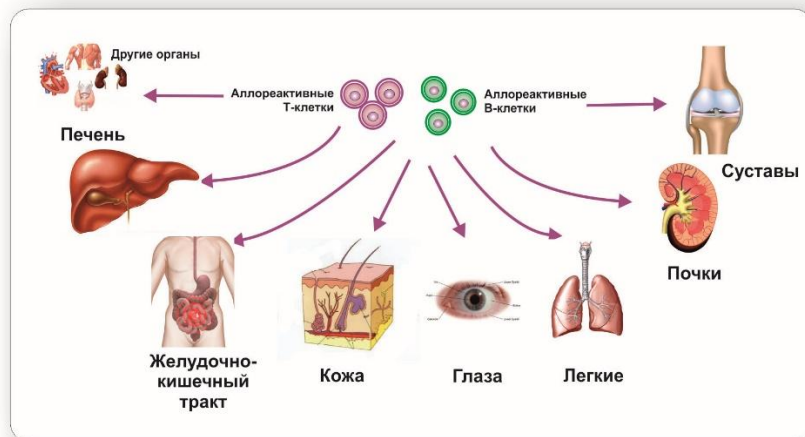
Трансплантация фекальной аллогенной микробиоты (ФМТ) у 81 пациента с СР острой РТПХ желудочно-кишечного тракта привело к общей частоте ответа 56%, включая 37% ПО в среднем после трех доз, и привело к увеличению ОВ у пациентов, ответивших на лечение.

Хроническая РТПХ (хрРТПХ) является наиболее значимой причиной поздней заболеваемости и последующей смертности (приблизительно 25%) после аллотГСК не связанной с рецидивом.

Патофизиология хрРТПХ отличается от оРТПХ и в основном характеризуется нарушением механизмов иммунной толерантности, влияющих на врожденный и адаптивный иммунитет. Как аутореактивные, так и аллореактивные донорские Т- и В-клетки играют роль [118].

Другие патофизиологические факторы это косвенные представления аллоантигенов через антиген-презентирующие донорские клетки и механизмы хронического воспаления с последующим образованием рубцов и фиброза. Одним из важных аспектов патофизиологии РТПХ является изменчивость восстановления иммунитета, которая связана с возрастом и зависит от функции тимуса и гормонов [119].

Рисунок-3. Органы мишени при хронической РТПХ.



Клинические проявления хронической РТПХ

Хроническая РТПХ обычно начинается между 3 месяца – 2 годами после ТГСК, но возможно и более раннее начало (не менее 1 месяца после трансплантации). В то время как вовлечение систем органов, указанных ниже, рассматривается как классическая хроническая РТПХ, определяемая НИН, почти любой другой орган может быть потенциально поражен атипичными формами хронической РТПХ или атипичные проявления могут вовлекать органы, которые в противном случае рассматриваются как классические проявления хронической

РТПХ (рестриктивные формы легочной хронической РТПХ). Наиболее частыми проявлениями являются иммуноопосредованные цитопении, полисерозит, почечные проявления, вовлечение центральной и периферической нервной системы, ревматологические, включая миозит, и аутоиммунный тиреоидит [120].

Таблица-29. Симптомы хронической РТПХ (NIN Consensus Conference, 2014)				
Орган или локализация	Диагностические	Возможные	Не диагностические	Общие с острой РТПХ
Кожа	Пойкилодерма Лихеноидные изменения Локализованная склеродерма Склеротический лихен	Депигментация Папулосквамозные очаги	Потливость Ихтиоз Фолликулярный кератоз Гипопигментация Гиперпигментация	Эритема Макулопапулезная сыпь Зуд
Ногти		Дистрофия Продольная исчерченность Продольная исчерченность, слоистость, повышенная ломкость, Онихолиз Pterygium unguis Потеря ногтя (обычно симметричная, затрагивающая большинство ногтей)	-	-
Волосы на голове и теле	-	Появление очагов рубцовой и нерубцовой алопеции (после	Истончение, тусклость, повышенная жесткость волос и гнездная алопеция (не объяснимые	-

		восстановлени я волосистого покрова, нарушенного химиотерапие й) Выпадение волос на теле	эндокринными или другими причинами) Преждевременная седина	
Слизиста я ротовой полости	Лихеноидные изменения	Ксеростомия Мукоцеле Атрофия слизистой Изъязвление Псевдомембра ны		Гингивит Мукозит Эритема Боль
Глаза	-	Появление сухости, ощущения песка в глазах, болезненности СКК Рубцовый конъюнктивит Сливные поля перфорирующ ей кератопатии	Фотофобия Периорбитальная гиперпигментация Блефарит (эритема или отечность)	-
Половые органы Женщины Мужчины	Лихеноидные изменения Склеротически й лихен	Эрозии Трещины	-	-
	Атрофический вагинит или слипание половых губ и клитора	Язвы	-	-
	Фимоз, рубцовые изменения или стеноз уретры, мочеискускате	-	-	-

	льного отверстия			
ЖКТ	Пищеводная мембрана Стриктуры или стеноз в верхней или средней трети пищевода	-	Недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы	Анорексия Тошнота Рвота Диарея Потеря веса Задержка роста у детей Общий билирубин, ЩФ более 2х норм АЛТ более 2х норм
Легкие	Облитерирующ ий бронхиолит, диагностирова нный с использование м биопсии Синдром облитерирующ его бронхиолита (может быть связан с РТПХ если имеются признаки хронической РТПХ других органов)	Эмфизема и бронхоэктазы по данным КТ грудного сегмента	Криптогенная организующаяся пневмония Рестриктивное заболевание легких	-
Мышцы, фасции, суставы	Фасциит Вторичные контрактуры или тугоподвижнос ть	Миозит или полимиозит	Отек Мышечные судороги Артралгии или артриты	-
Кровь и иммунна я система	-	-	Тромбоцитопения Эозинофилия Лимфопения Гипо- или	-

			гипергаммаглобулинемия Аутоантитела (ИТП, аутоиммунная гемолитическая анемия) Феномен Рейно Перикардialный или плевральный выпот Нефротический синдром Myastheniagravis Нарушения проводимости сердца или кардиомиопатия	
--	--	--	--	--

Диагностика хронической РТПХ.

ХрРТПХ диагностируется на основе симптомов хрРТПХ восьми органов, лабораторных показателей (для печеночных проявлений) и функционального теста легких. Каждый орган оценивается по шкале от 0 до 3. Общая тяжесть хрРТПХ классифицируется как легкая, умеренная или тяжелая на основе этой органоспецифической градации (количество органов и тяжесть). Общая тяжесть рассчитывается на основе количества пораженных органов и тяжести их поражения.

Таблица-30. Общая тяжесть хронической РТПХ, ЕВМТ 2024			
Общая тяжесть	Легкая	Умеренная	Тяжелая
Количество вовлеченных органов	1–2	>3	<u>≥3</u>
Тяжесть вовлеченных органов	Легкая (за исключением легких)	Легкая-умеренная (только легкие – легкой степени)	Тяжелая (умеренное или тяжелое поражение легких)

Таблица-31. Хроническая РТПХ, степени органного поражения (NIN Consensus Conference, 2014)	
Симптомы	Баллы

	0	1	2	3
Общее состояние по ECOG	0 баллов	1 балл	2 балла	3-4 балла
Кожа Учитываемые признаки хр.РТПХ: Макулопапулезная сыпь/эритема Лихеноидноподобные изменения Признаки склероза Папулосквамозные очаги или ихтиоз Фолликулярный кератоз	Нет вовлечения	1-18% поверхности тела	19-50% поверхности тела	>50% поверхности тела
Гиперпигментация Гипопигментация Пойкилодерма Тяжелый или генерализованный зуд Поражение волос Поражение ногтей	Нет признаков склероза		Небольшие признаки склеродермии, нет пахидермы (кожа собирается в складку)	Выраженные признаки склеродермии и Пахидерма (не собирается в складку) Неподвижная Ульцерация
Слизистая ротовой полости Лихеноидноподобные изменения присутствуют: ДА НЕТ	Нет симптомов	Небольшие симптомы, но без значимого ограничения приема пищи и жидкости	Умеренные симптомы с частичным ограничением приема пищи и жидкости	Тяжелые симптомы и выраженные признаки заболевания при объективном осмотре с ограничением приема пищи и жидкости

Глаза Сухой кератоконъюнктивит (СКК), подтверждённый офтальмологом: ДА НЕТ Не обследовался	Нет симптомов	Легкие проявления симптомов «сухого глаза» не нарушающие повседневную активность (использование глазных капель ≤3 раз в день)	Умеренные проявления симптомов «сухого глаза» частично нарушающие повседневную активность (использование глазных капель >3 раз в день или использование силиконовых обтураторов)	Тяжелые симптомы «сухого глаза» со значимым нарушением повседневной активности (специальные очки для уменьшения боли) ИЛИ пациент не может работать из-за глазных симптомов ИЛИ потеря зрения в связи с СКК
ЖКТ Феномен «пищеводных мембран» / проксимальная стриктура или кольцо Дисфагия Анорексия Тошнота Рвота Диарея Потеря веса ≥5% Отсутствие прибавки в весе	Нет симптомов	Симптомы без существенной потери веса (<5%)	Симптомы связанные с незначительной или умеренной потерей веса (5-15%) ИЛИ умеренная диарея без значимого нарушения повседневной активности	Симптомы, ассоциирующиеся с значимой потерей массы тела (более 15%), необходима нутритивная поддержка ИЛИ дилатация пищевода ИЛИ тяжелая диарея со значимым нарушением повседневной активности
Печень	Нормальный	Нормальный уровень общего	Повышение общего	Повышение общего

	ый общий билирубин или АЛТ и ЩФ менее 3х норм	билирубина с АЛТ 3-5 норм или ЩФ ³³ норм	билирубина, но менее 51,3 мкмоль/л ИЛИ АЛТ > 5 норм	билирубина более 51,3 мкмоль/л	
Легкие	ОФВ ₁ ³ 80%	ОФВ ₁ 60-79%	ОФВ ₁ 40-59%	ОФВ ₁ 39%	
Суставы и фасции R-ROM баллы: Плечевые суставы (1-7): Локтевые суставы (1-7): Суставы запястья/пальцев (1-7): Коленные суставы (1-7):	Нет симптомов	Умеренное напряжение и подвижности в конечностях И отсутствие ограничения повседневной активности	Напряжение в конечностях ИЛИ суставные контрактуры, фасциит, умеренное снижение объема движений И незначительно е или умеренное ограничение повседневной активности	Контрактуры с значимым ограничением объема движений И значимое ограничение повседневной активности (неспособность одеть обувь, застегнуть пуговицы и т.п.)	
Половая система Не исследовалась Сексуальная активность Есть Нет	Нет симптомов	Незначительные симптомы, возможен дискомфорт при гинекологическом осмотре	Умеренные симптомы и возможны симптомы и дискомфорт при гинекологическом осмотре	Выраженные симптомы	
Прочие изменения, связанные с хронической РТПХ (баллы от 0 до 3)					
Симптом/осложнение	Баллы	Симптом/осложнение	Баллы	Симптом/осложнение	Баллы
Асцит (серозит)		Myasthenia gravis		Эозинофилия более 500 кл/мкл	
Перикардальный выпот		Периферическая нейтропатия		Тромбоцитопения менее 100 тыс/мкл	

Плевральный выпот		Полимиозит		Другие симптомы	
Нефротический синдром		Потеря более 5% веса без ЖКТ СИМПТОМОВ			



Лечение Хронической РТПХ

Терапия первой линии состоит из стероидов, назначаемых отдельно или в сочетании с CNI, и основана на рандомизированных исследованиях.

Таблица-32. Терапия первой линии хронической РТПХ [118,120,121]

Лекарство	Рекомендации		Побочные эффекты >25% пациентов	Частота ответа	Комментарии
	Оценка	Доказанность			
ГКС	A	I	Остеопороз, остеонекроз, СД	~30 до 50% ПО	Основной препарат; стратегии по сокращению его

Таблица-32. Терапия первой линии хронической РТПХ [118,120,121]

Лекарство	Рекомендации		Побочные эффекты >25% пациентов	Частота ответа	Комментарии
	Оценка	Доказанность			
					использования из-за ПЭ очень важны
Ингибиторы кальциневрина+стероиды	C-1	II	Нефротоксичность, гипертензия	~30 до 50% RC	Снижает использование стероидов, снижает частоту возникновения остеонекроза
Ритуксимаб+стероиды/ингибиторы кальциневрина	C-1	III-1	Высокий риск поздних инфекционных осложнений	~75%	Рандомизированных исследований мало
Сиролимус+ГКС	C-1	II	Гиперхолестеремия, цитопения	~50%	Одинаковая эффективность по сравнению с комбинацией с ингибиторами кальциневрина
ММФ + ингибиторы кальциневрина/ГКС	D	II	Побочные эффекты со стороны ЖКТ, инфекция		Не повышает эффективность по

Таблица-32. Терапия первой линии хронической РТПХ [118,120,121]

Лекарство	Рекомендации		Побочные эффекты >25% пациентов	Частота ответа	Комментарии
	Оценка	Доказанность			
					сравнению с ингибиторами кальциневрина и ГКС, повышает риск рецидива

Поскольку легкая форма хрРТПХ не нарушает функции органов, следует рассмотреть возможность использования топической ИС (топические стероиды, топические ингибиторы кальциневрина или фототерапия). Если это невозможно, рекомендуется лечение ГКС в начальной дозе 0,5–1 мг/кг массы тела/день. Топическая ИСТ может использоваться в дополнение к системной ИСТ для повышения эффективности или для снижения системной ИСТ, но не имеет системной эффективности.

При умеренной или тяжелой форме хрРТПХ следует использовать системное лечение ГКС в начальной дозе 1 мг/кг массы тела в день. В отдельных случаях можно использовать более низкие дозы 0,5–1 мг/кг. Сочетание стероидов с ингибиторами кальциневрина (CsA или TAC) особенно заслуживает рассмотрения при тяжелой форме хрРТПХ. Ритуксимаб в первой линии лечения хрРТПХ в сочетании со стероидами и ингибиторами кальциневрина, согласно исследованиям демонстрирует повышенную частоту ответа так же как и повышенный риск поздних инфекционных осложнений и замедленного восстановления В-клеток. Сиролимус также можно комбинировать с преднизолоном, демонстрируя идентичную частоту ответа по сравнению с ингибиторами кальциневрина.

Поскольку для ответа на лечение иммуносупрессорами при хронической РТПХ часто требуется время, ответ не следует оценивать, **пока не пройдет по крайней мере 8 недель или 3–6 месяцев при наличии глубокого кожного склероза.**

Часто требуется длительное лечение иммуносупрессивными препаратами, длящееся не менее 3–6 месяцев. Снижение дозы иммуносупрессивных ЛС должно проводиться поэтапно. В зависимости от популяции пациентов терапия

1-й линии обеспечивает полную ремиссию хрРТПХ примерно в 20% (взрослые) – 50% (дети) случаев.

Если симптомы прогрессируют в течение первых 4 недель терапии 1-й линии или улучшения симптомов не происходит в течение 8–12 недель, следует начать терапию второй линии.

Таблица-33. Вторая линия терапии хронической РТПХ [122,123,124]					
Препарат	Рекомендации		Частота ответа	Побочные эффекты у >25% пациентов	Комментарии
	Степень	Доказательность			
Стероиды	В	III-1		остеопороз, остеонекроз, диабет	Основной препарат; стратегии по сокращению его применения очень важны ввиду побочных эффектов препарата
Руксолитиниб	C-1	II	~50%	Инфекция, цитопения	Одобрено FDA и ЕМА во второй линии
Ибрутиниб	C-1	III-1	~50 до 75% ~16 до 25% ПО	Синяки, инфекция, диарея	Одобрено FDA во второй линии
Фотоферез	C-1	II	~60 до 70% ~30% ПО	Инфекции ЦВК	Требуется венозный доступ, стероидсберегающий эффект, хорошая переносимость
Ингибиторы-mTOR(сиролимус, эверолимус)	C-1	III-1	~60% ~20% ПО	ТМА, гиперлипидемия, цитопения	Повышенный риск ТМА при сочетании с ингибиторами

Таблица-33. Вторая линия терапии хронической РТПХ [122,123,124]

Препарат	Рекомендации		Частота ответа	Побочные эффекты у >25% пациентов	Комментарии
	Степень	Доказательность			
					кальциневрина
ММФ	C-1	III-1	~50% ~10% ПО	Побочные эффекты со стороны ЖКТ, инфекция (вирусные) и высокий риск рецидива	Стероидсберегающая активность
Ингибиторы кальциневрина	C-1	III-1	n.a.	Нефротоксичность, гипертензия	Снижает использование стероидов, требуется регулярный контроль уровня в крови
Белумосудил (ингибитор ROCK2)	C-2	III-1	~75%	Гепатотоксичность	Одобрено FDA в третий линии
МТХ	C-2	III-1	~50% ~10 to 20% ПО	Цитопения, мукозит	Наилучшие результаты при слизисто-кожной хронической РТПХ, снижает использование стероидов, противопоказан при наличии плеврального выпота или асцита
Интерлейкин-2	C-2	III-1	~65% (только о ЧО)	Лихорадка, гриппоподобный синдром	Применяется при склеродермоид

Таблица-33. Вторая линия терапии хронической РТПХ [122,123,124]

Препарат	Рекомендации		Часто та ответ а	Побочные эффекты у >25% пациентов	Комментарии
	Степе нь	Доказательн ость			
					ном заболевании кожи
Иксазомиб	C-2	III-2	~40%	Тошнота, инфекция, цитопения	Оценено при продвинутых стадиях хр.РТПХ
ВД- стероидов	C-2	III-2	50– 75% (только о ЧО)	Инфекция	Быстрый контроль хронической РТПХ
Тотальное облучение л/у	C-2	III-2	~50% ~25% ПО	Цитопения	Лучшие результаты при фасциите и кожно- слизистой хронической РТПХ
Абатацепт	C-2	III-1	~45%	Инфекция дыхательных путей	Наилучшие результаты при легочной и слизисто- кожной хронической РТПХ
Гидроксихлор ахин	C-2	III-2	~25% ~10% ПО	Побочные эффекты со стороны ЖКТ	Лучшие результаты при кожно- слизистой и печеночной РТПХ
Ритуксимаб	C-2	II	~50% ~10% ПО	Риск инфекция	Эффективен при проявлениях, связанных с

Таблица-33. Вторая линия терапии хронической РТПХ [122,123,124]

Препарат	Рекомендации		Частота ответа	Побочные эффекты у >25% пациентов	Комментарии
	Степень	Доказательность			
					аутоантителами и склеродермоидным поражением кожи
Иматиниб	C-2	III-1	~50% ~20% ПО	Задержка жидкости	Эффективность продемонстрирована в основном при склеродермоидной хронической РТПХ и облитерирующем бронхиолите.
Помалидомид	C-2	III-1	~60%	Цитопения	Оценено только при поздней стадии хронической РТПХ
Ретиноиды	C-3	III-2	~60% (только ЧО)	Кожная токсичность, гиперлипидемия	Эффективен при склеродермоидном поражении кожи
Тоцилозумаб	C-3	III-2		цитопения, отсутствие реакции острой фазы	Эффективен при склерозировании и поражений кожи
МСК	C-4	III-2	~50%	нет	Требуется повторные введения
Этанерцепт	C-4	III-3	n.a.	Риск	Может

Таблица-33. Вторая линия терапии хронической РТПХ [122,123,124]

Препарат	Рекомендации		Частота ответа	Побочные эффекты у >25% пациентов	Комментарии
	Степень	Доказательность			
				инфекций	использоваться для лечения смешанной острой и хронической РТПХ или легочных или желудочно-кишечных проявлений хронической РТПХ

В целом, не следует комбинировать более трех ИС препаратов, поскольку комбинации большего количества препаратов часто не приводят к повышению эффективности, но приводят к значительному повышению риска побочных эффектов и инфекций. Из-за существенной токсичности длительного лечения стероидами стратегии снижения дозы очень важны. Поскольку пока нет предикторов ответа на один агент у отдельных пациентов, выбор агента зависит в основном от профилей побочных эффектов, доступности, включая статус одобрения, доказательств, биологии заболевания, истории болезни пациентов. Частота ответа на конкретные агенты колеблется от 20 до 70%.

Схема приема Руксолитиниба при хронической РТПХ.

Препарат назначается в дозе 10мг*2р/сут внутрь. Первичная оценка ответа на 28 суток. Лечение продолжительностью минимум 6 циклов (28-и дневных) или до неприемлемой токсичности или до прогрессии хронической РТПХ.

Следует приложить все усилия для использования минимальной дозы кортикостероидов, достаточной для контроля проявлений хронической РТПХ. Рекомендуются постепенное снижение дозы кортикостероидов через 2 недели после достижения полного или частичного ответа. Если во время постепенного снижения дозы произойдет обострение, лечение следует продолжать не менее 3 месяцев, прежде чем пытаться возобновить постепенное снижение дозы.

После отмены системных кортикостероидов и документально подтвержденной полной или частичной регрессии, начиная с 1-го дня 7-го цикла, допускается снижение дозы на 25% в месяц.

Снижение дозы Руксолитиниба позволено только после отмены системных кортикостероидов и документально подтвержденной полной или частичной ремиссии. Начиная с 1-го дня 7-го цикла, можно начать снижение дозы на 50%

каждые 2 месяца (56 дней). Начальное снижение дозы составляет 5 мг перорально 2 раза в день. При достижении стойкого ответа на хроническую РТПХ (т.е. без ухудшения признаков и симптомов хронической РТПХ) пациенту дополнительно снижают дозу на 50% до 5 мг перорально 1 раз в день в течение еще 2 месяцев (56 дней) перед отменой.

Прием препаратов, показавших свою неэффективность, следует прекратить.

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 (сохранение) ответа (ремиссии) на терапию в зависимости от нозологической формы. Критерии описаны в соответствующих нозологических протоколах.
- Достижение полного донорского химеризма (более 95% клеток реципиента имеет донорское происхождение) или неполного донорского химеризма (5-95% клеток имеют донорское происхождение), определенное молекулярно-генетическим методом.

Алгоритм наблюдения за химеризмом после АллоТГСК				
Цель	Пациенты	Клеточные популяции	Метод	Временные промежутки
Оценка приживления	Все	Т, НК-клетки периферической крови	STR-ПЦР	С 15-го дня гаплогенотипирования 1 раз в 14 дней до констатации полного химеризма
		Пунктат костного мозга	STR-ПЦР	30-й день после гаплогенотипирования
РТПХ	Все	Т -клетки	STR-ПЦР	1 раз в 14 дней до констатации полного химеризма
Наблюдение после констатации полного химеризма	Пациенты с незлокачественными заболеваниями	Периферическая кровь или костный мозг	STR-ПЦР	90-й, 180-й, 365-й дни после гаплогенотипирования
Наблюдение после констатации полного химеризма	Пациенты с злокачественными заболеваниями системы	Периферическая кровь	STR-ПЦР	Ежемесячно в течение 1-го года после гаплогенотипирования. 1 раз в 3 месяца в

	крови с наличием маркера МОБ до аллоТГСК			течении второго года
		Пунктат костного мозга	STR-ПЦР	1 раз в 3 месяца в течении года после гаплогенотипирования
	Пациенты с злокачественными заболеваниями системы крови без маркера МОБ ^а до аллоТГСК	Периферическая кровь	qПЦР	Ежемесячно в течении 1-го года после гаплогенотипирования. 1 раз в 3 месяца в течении второго года
		Пунктат костного мозга	qПЦР	1 раз в 3 месяца в течении года после гаплогенотипирования

^а Высокая чувствительность метода оценки химеризма позволяет проводить мониторинг МОБ, используя этот метод, однако в любом образце крови или костного мозга всегда будет присутствовать некоторое количество клеток самого пациента (например, клетки эпителия), что затрудняет интерпретацию результатов исследования у пациентов без других маркеров МОБ.

3. Организационные аспекты клинического протокола:

1) Список разработчиков клинического протокола

1. Кемайкин Вадим Матвеевич, ТОО "Национальный научный онкологический центр" кандидат медицинских наук, Ассоциированный профессор, врач гематолог высшей категории Руководитель Центра онкогематологии и трансплантации костного мозга.
2. Колеснев Александр Валерьевич, ТОО "Национальный научный онкологический центр" врач гематолог 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, НАО "Медицинский университет Астана" кандидат медицинских наук, PhD, MD, доцент кафедры клинической фармакологии НАО «Медицинский университет Астана».
5. Габбасова Сауле Тлембаевна, РГП на ПХВ «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» врач гематолог высшей категории, магистр общественного здравоохранения, руководитель центра гематологии с трансплантацией костного мозга.
6. Клодзинский Антон Анатольевич, врач гематолог высшей категории, кандидат медицинских наук, Ассоциированный профессор, РОО «Казахстанское общество врачей-гематологов».
7. Рамазанова Райгуль Муханбетовна, АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии» Заведующая курсом

гематологии доктор медицинских наук, врач гематолог, член европейской ассоциации гематологов.

8. Байдулин Серик Амангельдинович, НАО «Медицинский университет Астана» профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №1, врач гематолог, терапевт, ревматолог.

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

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

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:

1. Уразова Светлана Нургожаевна – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой семейной медицины №3 НАО «Медицинский университет Астана», Член «Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов» Республики Казахстан.

2. 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 [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) Pavlu J, Labopin M, Zoellner AK, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary refractory acute lymphoblastic leukemia: a report from the acute leukemia working party of the EBMT. Cancer. 2017;123:1965–70. [doi:10.1002/cncr.30604](https://doi.org/10.1002/cncr.30604)

- 5) 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
- 6) 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](https://doi.org/10.1016/j.retram.2017.10.003)
- 7) Ayuk, F., Balduzzi, A., Worel, N. (2024). Donor Selection for Adults and Pediatrics. 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_12
- 8) Boelens, J.J. *et al.* (2024). GVHD Prophylaxis. 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_26
- 9) Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2018;378(6):586. doi: [10.1056/NEJMc1716969](https://doi.org/10.1056/NEJMc1716969)
- 10) Hill, G. R., Betts, B. C., Tkachev, V., Kean, L. S., & Blazar, B. R. Current concepts and advances in graft-versus-host disease immunology. *Annual Review of Immunology*, 39, 19–49, 2021. doi: [10.1146/annurev-immunol-102119-073227](https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-102119-073227)
- 11) Ruggeri A, Labopin M, Battipaglia G, Chiusolo P, Tischer J, Diez-Martin JL, et al. Timing of post-transplantation cyclophosphamide administration in haploidentical transplantation: a comparative study on behalf of the acute leukemia working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(10):1915–22. doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.06.026
- 12) Bolaños-Meade J, Reshef R, Fraser R, Fei M, Abhyankar S, Al-Kadhimi Z, et al. Three prophylaxis regimens (tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide; tacrolimus, methotrexate, and bortezomib; or tacrolimus, methotrexate, and maraviroc) versus tacrolimus and methotrexate for prevention of graft-versus-host disease with haemopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning: a randomised phase 2 trial with a non-randomised contemporaneous control group (BMT CTN 1203). *Lancet Haematol*. 2019;6(3):e132–43. DOI: [10.1016/S2352-3026\(18\)30221-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30221-7)
- 13) Holtan SG, Hamadani M, Wu J, AL Malki MM, Runaas L, Elmariah H, et al. Post-transplant cyclophosphamide, tacrolimus, and mycophenolate mofetil as the new standard for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis in reduced intensity conditioning: results from phase III BMT CTN 1703. *Blood*. 2022;140(Supplement 2):LBA-4 <https://doi.org/10.1182/blood-2022-171463>
- 14) Battipaglia G, Labopin M, Blaise D, Diez-Martin JL, Bazarbachi A, Vitek A, et al. Impact of the addition of antithymocyte globulin to post-transplantation cyclophosphamide in haploidentical transplantation with peripheral blood compared to post-transplantation cyclophosphamide alone in acute myelogenous leukemia: a retrospective study on behalf of the acute leukemia working Party of the European

- Society for Blood and Marrow Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(9):587.e1–7 DOI: [10.1016/j.jtct.2022.06.006](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.06.006)
- 15) Bonifazi F, Solano C, Wolschke C, Sessa M, Patriarca F, Zallio F, et al. Acute GVHD prophylaxis plus ATLG after myeloablative allogeneic haemopoietic peripheral blood stem-cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with acute myeloid leukaemia in remission: final results of quality of life and long-term outcome analysis of a phase 3 randomised study. *Lancet Haematol.* 2019;6(2):e89–99. DOI: [10.1016/S2352-3026\(18\)30214-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30214-X)
 - 16) Chang YJ, Wu DP, Lai YR, Liu QF, Sun YQ, Hu J, et al. Antithymocyte globulin for matched sibling donor transplantation in patients with hematologic malignancies: a multicenter, open-label, randomized controlled study. *J Clin Oncol.* 2020;38(29):3367–76. DOI: [10.1200/JCO.20.00150](https://doi.org/10.1200/JCO.20.00150)
 - 17) Cho BS, Min GJ, Park SS, Yoon SY, Park S, Jeon YW, et al. Low-dose thymoglobulin for prevention of chronic graft-versus-host disease in transplantation from an HLA-matched sibling donor. *Am J Hematol.* 2021;96(11):1441–9. DOI: [10.1002/ajh.26320](https://doi.org/10.1002/ajh.26320)
 - 18) Bonifazi F, Rubio MT, Bacigalupo A, Boelens JJ, Finke J, Greinix H, et al. Rabbit ATG/ATLG in preventing graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: consensus-based recommendations by an international expert panel. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(6):1093–102. DOI: [10.1038/s41409-020-0792-x](https://doi.org/10.1038/s41409-020-0792-x)
 - 19) Kornblit B, Storer BE, Andersen NS, Maris MB, Chauncey TR, Petersdorf EW, et al. Sirolimus with CSP and MMF as GVHD prophylaxis for allogeneic transplantation with HLA antigen-mismatched donors. *Blood.* 2020;136(13):1499–506. DOI: [10.1182/blood.2020005338](https://doi.org/10.1182/blood.2020005338)
 - 20) Sandmaier BM, Kornblit B, Storer BE, Olesen G, Maris MB, Langston AA, et al. Addition of sirolimus to standard cyclosporine plus mycophenolate mofetil-based graft-versus-host disease prophylaxis for patients after unrelated non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation: a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2019;6(8):e409–18. DOI: [10.1016/S2352-3026\(19\)30088-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30088-2)
 - 21) Kopolovic I, Ostro J, Tsubota H, et al. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood.* 2015;126:406–14. DOI: [10.1182/blood-2015-01-620872](https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-620872)
 - 22) 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.
 - 23) 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](https://doi.org/10.1001/jama.2016.9185)
 - 24) 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>
 - 25) Worel N. ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Med Hemother.* 2016;43:3–12. DOI: [10.1159/000441507](https://doi.org/10.1159/000441507)

- 26) Marco-Ayala J, Gomez-Segui I, Sanz G, Solves P. Pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation: to treat or not to treat, that is the question. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:769–78. DOI: [10.1038/s41409-020-01124-6](https://doi.org/10.1038/s41409-020-01124-6)
- 27) Balasubramanian S.K. et al. Rational management approach to pure red cell aplasia // *Haematologica.* 2018. Vol. 103, № 2 <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.175810>
- 28) 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>
- 29) 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](https://doi.org/10.1093/jac/dkx324)
- 30) 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](https://doi.org/10.1086/599829)
- 31) 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](https://doi.org/10.1111/j.1399-3062.2010.00513.x)
- 32) 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](https://doi.org/10.1002/ajh.20567)
- 33) Chen XC, Liu T, Li JJ et al. Efficacy and safety of leflunomide for the treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients *Acta Haematol* 2013; 130: 52–6. DOI: [10.1159/000345852](https://doi.org/10.1159/000345852)
- 34) Park YH, Lim JH, Yi HG, et al. BK virus hemorrhagic cystitis following allogeneic stem cell transplantation: clinical characteristics and utility of leflunomide treatment. *Turk J Haematol* 2016; 33: 223–230 DOI: [10.4274/Tjh.2015.0131](https://doi.org/10.4274/Tjh.2015.0131)
- 35) Ringden O, Uzunel M, Sundberg B, et al. Tissue repair using allogeneic mesenchymal stem cells for hemorrhagic cystitis, pneumomediastinum and perforated colon. *Leukemia.* 2007;21:2271–6. DOI: [10.1038/sj.leu.2404833](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404833)
- 36) 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; 20:16 12–7. DOI: [10.1016/j.bbmt.2014.06.018](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.06.018)
- 37) 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](https://doi.org/10.1089/end.2018.0028)
- 38) 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. DOI: [10.1007/s11255-019-02223-0](https://doi.org/10.1007/s11255-019-02223-0)
- 39) 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](https://doi.org/10.1177/2049936121991377)
- 40) 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](https://doi.org/10.1038/bmt.2015.52)
- 41) 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](https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-676924)
- 42) 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. <https://doi.org/10.1038/s41409-023-01992-8>.
- 43) 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](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100558)
- 44) 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](https://doi.org/10.1038/s41409-019-0492-6)
- 45) 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](https://doi.org/10.1038/s41409-021-01215-y)
- 46) 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](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.10.014)
- 47) Mohty M, Malard F, Abecassis 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](https://doi.org/10.1038/s41409-019-0705-z)
- 48) 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](https://doi.org/10.1111/bjh.15267)
- 49) 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](https://doi.org/10.1038/s41409-020-0852-2)

- 50) Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27:893–8. DOI: [10.1038/sj.bmt.1703015](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703015)
- 51) 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](https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703855)
- 52) Grant A, Chapman LRM, Mitchell R, O'Brien TA. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplant: a review of the literature. *Clin Transpl.* 2020;34:e13875. <https://doi.org/10.1111/ctr.13875>
- 53) Lee YH, Rah WJ. Pre-engraftment syndrome: clinical significance and pathophysiology. *Blood Res.* 2016;51:152–4. DOI: <https://doi.org/10.5045/br.2016.51.3.152>
- 54) 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](https://doi.org/10.1111/petr.12831)
- 55) 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
- 56) 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>
- 57) 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. DOI: [10.3389/fped.2019.00133](https://doi.org/10.3389/fped.2019.00133)
- 58) 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](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.11.015)
- 59) 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](https://doi.org/10.1182/blood.2019004218)
- 60) 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](https://doi.org/10.4172/2329-8820.1000152)
- 61) 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](https://doi.org/10.1164/rccm.2007-413ST)
- 62) 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>
- 63) Wenger DS, Triplette 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](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.09.034)
- 64) 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>
- 65) 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](https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-590232)
- 66) 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](https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.008)
- 67) 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](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2006.06.002)
- 68) 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](https://doi.org/10.1038/bmt.2014.287)
- 69) Kitko CL, Pidala J, Schoemans HM, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IIa. The 2020 clinical implementation and early diagnosis working group report. *Transplant Cell Ther*. 2021;27:545–57. DOI: [10.1016/j.jtct.2021.03.033](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.03.033)
- 70) Wolff D, Radojcic V, Lafyatis R, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2020 highly morbid forms report. *Transplant Cell Ther*. 2021;27:817–35. DOI: [10.1016/j.jtct.2021.06.001](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.06.001)
- 71) Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21:389–401 DOI: [10.1016/j.bbmt.2014.12.001](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.12.001)
- 72) Bergeron A, Chevret S, de Latour RP, et al. Non-infectious lung complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J*. 2018;51:1702617 DOI: [10.1183/13993003.02617-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.02617-2017)

- 73) 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](https://doi.org/10.1038/s41409-022-01859-4)
- 74) 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](https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1818OC)
- 75) 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](https://doi.org/10.1038/s41409-019-0636-8)
- 76) 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>.
- 77) Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus guidelines for the detection and treatment of donor-specific anti-HLA antibodies (DSA) in haploidentical hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53:521–34 DOI: [10.1038/s41409-017-0062-8](https://doi.org/10.1038/s41409-017-0062-8)
- 78) 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>.
- 79) Shahzad M, Siddiqui RS, Anwar I, Chaudhary SG, Ali T, Naseem M, et al. Outcomes with CD34-selected stem cell boost for poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: asystematic review and meta-analysis. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2021;27(10):877.e1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.07.012>.
- 80) Servais S, Baron F, Lechanteur C, Seidel L, Baudoux E, Briquet A, Selleslag D, Maertens J, Poire X, Schroyens W, Graux C, De Becker A, Zachee P, Ory A, Herman J, Kerre T, Beguin Y. Multipotent mesenchymal stromal cells as treatment for poor graft function after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter prospective analysis. *Front Immunol*. 2023;14:1106464. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1106464>.
- 81) K.Harada et al., Pre-emptive and prophylactic donor lymphocyte infusion following allogeneic stem cell transplantation., *Int J Hematol* 2023 Aug;118(2):158-168. DOI: [10.1007/s12185-023-03595-x](https://doi.org/10.1007/s12185-023-03595-x)
- 82) Tsirigotis P, Byrne M, Schmid C, Baron F, Ciceri F, Esteve J, Gorin NC, Giebel S, Mohty M, Savani BN, Nagler A. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:1431–8. DOI: [10.1038/bmt.2016.167](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.167)

- 83) Eefting M, de Wreede LC, Halkes CJ, von dem Borne PA, Kersting S, Marijt EW, Veelken H, Putter H, Schetelig J, Falkenburg JH. Multi-state analysis illustrates treatment success after stem cell transplantation for acute myeloid leukemia followed by donor lymphocyte infusion. *Haematologica*. 2016;101:506–14. DOI: [10.3324/haematol.2015.136846](https://doi.org/10.3324/haematol.2015.136846)
- 84) de Witte MA, Janssen A, Nijssen K, Karaïskaki F, Swanenberg L, van Rhenen A, Admiraal R, van der Wagen L, Minnema MC, Petersen E, Raymakers RAP, Westinga K, Straetmans T, Halkes CJM, Boelens JJ, Kuball J. Alphabeta T-cell graft depletion for allogeneic HSCT in adults with hematological malignancies. *Blood Adv*. 2021a;5:240–9. DOI: [10.1182/bloodadvances.2020002444](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002444)
- 85) de Witte M, Daenen LGM, van der Wagen L, van Rhenen A, Raymakers R, Westinga K, Kuball J. Allogeneic stem cell transplantation platforms with ex vivo and in vivo immune manipulations: count and adjust. *Hemasphere*. 2021b;5:e580. DOI: [10.1097/HS9.0000000000000580](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000580)
- 86) Santoro N, Mooyaart JE, Devillier R, Koc Y, Vydra J, Castagna L, Gulbas Z, Martin JD, Araujo MC, Kulagin A, Arat M, Arroyo CH, Martelli MP, Di Ianni M, Hoogenboom JD, de Wreede LC, Ruggeri A, Chabannon C. Donor lymphocyte infusions after haploidentical stem cell transplantation with PTCY: a study on behalf of the EBMT cellular therapy & immunobiology working party. *Bone Marrow Transplant*. 2023;58:54–60. DOI: [10.1038/s41409-022-01839-8](https://doi.org/10.1038/s41409-022-01839-8)
- 87) van der Zouwen B, Koster EAS, von dem Borne PA, Oosten LEM, Roza-Scholten MWI, Snijders TJF, van Lammeren D, van Balen P, Marijt WAF, Veelken H, Falkenburg JHF, de Wreede LC, Halkes CJM. Feasibility, safety, and efficacy of early prophylactic donor lymphocyte infusion after T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation in acute leukemia patients. *Ann Hematol*. 2023;102:1203–13. DOI: [10.1007/s00277-023-05145-1](https://doi.org/10.1007/s00277-023-05145-1)
- 88) Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2433–44. DOI: [10.1056/NEJMoa1706640](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706640)
- 89) 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](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30107-0)
- 90) 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](https://doi.org/10.1093/cid/ciab988)
- 91) 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](https://doi.org/10.1080/14712598.2023.2196366)
- 92) Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, et al. Management of Epstein-Barr virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: sixth European conference on

- infections in leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. 2016b;101:803–11. DOI: [10.3324/haematol.2016.144428](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144428)
- 93) 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](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00118-3)
- 94) 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>
- 95) 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](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.04.004)
- 96) Ljungman P, Locasciulli A, de Soria VG et al., Long-term follow-up of hepatitis C virus-infected hematopoietic stem cell transplant patients and the effects of antiviral therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:1217–21. DOI: [10.1038/bmt.2011.238](https://doi.org/10.1038/bmt.2011.238)
- 97) 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](https://doi.org/10.1093/jac/dkx031)
- 98) 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](https://doi.org/10.1093/cid/ciac623)
- 99) 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](https://doi.org/10.3324/haematol.2016.152900)
- 100) 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01159-9)
- 101) 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](https://doi.org/10.1093/mmy/myx144)
- 102) 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](https://doi.org/10.1093/cid/cis021)
- 103) 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](https://doi.org/10.1093/jac/dkw158)

- 104) 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](https://doi.org/10.1111/1469-0691.12465)
- 105) 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
- 106) 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.
- 107) 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>
- 108) 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](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.03.018)
- 109) 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](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025)
- 110) Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended Spectrum 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](https://doi.org/10.1093/cid/ciac268)
- 111) Misch EA, Andes DR. Bacterial infections in the stem cell transplant recipient and hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin N Am.* 2019;33(2):399–445. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.02.011>
- 112) 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](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.091025)
- 113) Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, Chanswangphuwana C, Efebera YA, Holler E, Litzow M, Ordemann R, Qayed M, Renteria AS, Reshef R, Wölfl M, Chen YB, Goldstein S, Jagasia M, Locatelli F, Mielke S, Porter D, Schechter T, Shekhovtsova Z, Ferrara JL, Levine JE. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the Mount Sinai Acute GVHD International

- Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(1):4–10. DOI: [10.1016/j.bbmt.2015.09.001](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.09.001)
- 114) Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, Ciceri F, Cornelissen J, Malladi R, Duarte RF, Giebel S, Greinix H, Holler E, Lawitschka A, Mielke S, Mohty M, Arat M, Nagler A, Passweg J, Schoemans H, Socié G, Solano C, Vrhovac R, Zeiser R, Kröger N, Basak GW. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol.* 2020;7(2):e157–67. DOI: [10.1016/S2352-3026\(19\)30256-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30256-X)
- 115) Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, Szer J, Wagner EM, Zuckerman T, Mahuzier B, Xu J, Wilke C, Gandhi KK, Socié G, REACH2 Trial Group. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1800–10. DOI: [10.1056/NEJMoa1917635](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917635)
- 116) Munneke JM, Spruit MJ, Cornelissen AS, et al. The potential of mesenchymal stromal cells as treatment for severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a critical review of the literature. *Transplantation.* 2016;100:2309–14 DOI: [10.1097/TP.0000000000001029](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001029)
- 117) Malard F, Loschi M, Huynh A, Cluzeau T, Guenounou S, Legrand F, Magro L, Orvain C, Charbonnier A, Panz-Klapuch M, Desmier D, Mear JB, Cornillon J, Robin C, Daguindau E, Bilger K, Vehreschild MJGT, Chevallier P, Labussière-Wallet H, Mediavilla C, Couturier MA, Bulabois CE, Camus V, Chantepie S, Ceballos P, Gaugler B, Holler E, Doré J, Prestat E, Gasc C, Plantamura E, Mohty M. Pooled allogeneic faecal microbiota MaaT013 for steroid-resistant gastrointestinal acute graft-versus-host disease: a single-arm, multicentre phase 2 trial. *EClinicalMedicine.* 2023;62:102111. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102111>.
- 118) Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, et al. The biology of chronic graft-versus-host disease: a task force report from the National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23:211–34 DOI: [10.1016/j.bbmt.2016.09.023](https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.09.023)
- 119) Sobkowiak-Sobierajska A, Lindemans C, Sykora T, et al. Management of chronic graft-vs.-host disease in children and adolescents with ALL: present status and model for a personalised management plan. *Front Pediatr.* 2022;10:808103. DOI: [10.3389/fped.2022.808103](https://doi.org/10.3389/fped.2022.808103)
- 120) Cuvelier GDE, Schoettler M, Buxbaum NP, et al. Toward a better understanding of the atypical features of chronic graft-versus-host disease: a report from the 2020 National Institutes of Health consensus project task force. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(8):426–45. DOI: [10.1016/j.jtct.2022.05.038](https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.05.038)
- 121) Jacobsohn DA. Optimal management of chronic graft-versus-host disease in children. *Br J Haematol.* 2010;150:278–92. DOI: [10.1111/j.1365-2141.2010.08247.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2010.08247.x)
- 122) Carpenter PA, Logan BR, Lee SJ, et al. A phase II/III randomized, multicenter trial of prednisone/sirolimus versus prednisone/ sirolimus/calcineurin inhibitor for the treatment of chronic graft- versus-host disease: BMT CTN 0801. *Haematologica.* 2018;103(11):1915–24. DOI: [10.3324/haematol.2018.195123](https://doi.org/10.3324/haematol.2018.195123)

123) Robert Zeiser¹, Nicola Polverelli¹, Ron Ram¹, Shahrukh K Hashmi¹, Ronjon Chakraverty¹, Jan Moritz Middeke¹, Maurizio Musso¹, Sebastian Giebel¹, Ant Uzay¹, Peter Langmuir¹, Norbert Hollaender¹, Maanasa Gowda¹, Tommaso Stefanelli¹, Stephanie J Lee¹, Takanori Teshima¹, Franco Locatelli¹; REACH3 Investigators: Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease, N Engl J Med 2021 Jul 15;385(3):228-238. doi: 10.1056/NEJMoa2033122.

124) Wolff D, Fatobene G, Rocha V, et al. Steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: treatment options and patient management. Bone Marrow Transplant. 2021;56(9):2079–87. DOI: [10.1038/s41409-021-01389-5](https://doi.org/10.1038/s41409-021-01389-5)

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
Цитостатическое средство	Бусульфан *	внутрь	A
Цитостатическое средство	Бендамустин	внутривенно	A
Цитостатическое средство	Идарубицин	внутривенно	A
Цитостатическое средство	Кармустин *	внутривенно	A
Цитостатическое средство	Мелфалан	внутривенно	A
Цитостатическое средство	Метотрексат	внутривенно	A
Цитостатическое средство	Треосульфан *	внутривенно	A
Цитостатическое средство	Тиотепа*	внутривенно	A
Цитостатическое средство	Флударабин	внутривенно	A
Цитостатическое средство	Цитарабин*	внутривенно	A
Цитостатическое средство	Циклофосфамид	внутривенно	A

Иммунодепрессивное средство	Антитимоцитарный иммуноглобулин (кроличий)	внутривенно	А
Иммунодепрессивное средство	Антитимоцитарный иммуноглобулин (лошадиный)	внутривенно	А
Иммунодепрессивное средство	Микофеноловая кислота	внутрь	А
Иммунодепрессивное средство	Сиролимус*	внутривенно	А
Иммунодепрессивное средство, ингибитор кальциневрина	Такролимус	внутривенно, внутрь	А
Иммунодепрессивное средство, ингибитор кальциневрина	Циклоспорин	внутрь	А
Противоопухолевое и иммуномодулирующее средство (антитела моноклональные)	Ритуксимаб	внутривенно	А
Антидот антагонистов фолиевой кислоты	Кальция фолинат	внутривенно	А
Антидот антагонистов фолиевой кислоты	Натрия фолинат	внутривенно	А
Противосудорожное средство	Леветирацетам	внутрь	А
Антидот акролеина	Месна	внутривенно	А
Стимулятор лейкопоэза	Филграстим	внутривенно, п/к	А
Противовирусное средство	Ацикловир	внутривенно, внутрь	А
Полиеновый макроциклический антибиотик с противогрибковой активностью	Амфотерицин В	внутривенно	В
Антибиотик группы монобактам	Азтреонам*	внутривенно	А
Блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов	Абатацепт *	внутривенно	С
Глюкокортикостероид для местного применения	Будесонид	внутрь	А

Глюкокортикостероид для местного применения	Бетаметазон	наружно	A
Селективный иммунодепрессант. ингибитор Rho-ассоциированной протеинкиназы	Белумосудил *	внутривенно	B
Противовирусное средство, L-валиловый эфир ганцикловира	Валганцикловир	внутри	A
Противовирусное средство группы аналогов нуклеозидов.	Валацикловир	внутри	A
Противогрибковый препарат, производное триазола	Вориконазол	Внутривенно, внутри	A
Антибиотик группы гликопептидов.	Ванкомицин	внутривенно, внутри	A
Противовирусное средство	Ганцикловир	внутривенно	A
Противомалярийное средство	Гидроксихлорахин	внутри	C
Гепатопротективный препарат	Дефибротид*	внутривенно	A
Противовирусное средство ингибитор нейраминидазы	Занамивир	ингаляционно	A
Синтетическое противогрибковое средство, производное триазола.	Итраконазол	внутри	A
Противогрибковое средство из группы триазолов	Изавуконазол*	внутривенно, внутри	B
Противоопухолевое средство, низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы Брутона	Ибрутиниб	внутри	B

Иммуномодулирующее средство	Интерлейкин-2	подкожно, внутривенно	В
Противоопухолевое средство, обратимый ингибитор протеасом	Иксазомиб	внутри	В
Противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы	Иматиниб	внутри	А
Противогрибковое средство, группы эхинокандинов	Каспофунгин	внутривенно	А
Глюкокортикостероид для наружного применения	Клобетазол	для наружного применения	А
Иммунодесрессивное средство, иммуномодулятор	Лефлуномид	внутри	В
Противовирусное средство	Летермовир*	внутри	А
Глюкокортикостероид	Метилпреднизолон	внутривенно, внутри	А
Противовирусный препарат из класса анти-цитомегаловирусных	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	А
Противовирусное средство, селективный	Осельтамивир	внутри	А

ингибитор нейраминидазы			
Противогрибковое средство производное триазола	Позаконазол	внутрь	A
Антибиотик группы пенициллинов широкого спектра действия с ингибитором бета- лактамаз	Пиперациллин/тазобактам	внутривенно	A
Дерматотропные средства	Пимекролимус	наружно	B
Иммуномодулятор с противоопухолевой активностью	Помалидомид	внутрь	B
Селективный иммунодепрессант ингибитор C5	Равулизумаб	внутривенно	A
Противоопухолевые средства, селективный ингибитор JAK-киназ	Руксолитиниб	внутрь	A
Иммунодепрессивное, моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6	Тоцилизумаб	внутривенно	B
Противовирусное средство, нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы.	Тенофовир дизопроксил	внутрь	A
Антибактериальный сульфаниламидный препарат	Триметоприм/сульфаметоксазол	внутрь, внутривенно	A
Иммунодепрессивное средство, ингибитор кальциневрина	Такролимус	наружно	A
Гепатопротекторное средство	Урсодезоксихолевая кислота	внутрь	B
Противовирусное средство.	Фамцикловир	внутрь	A

Противовирусное средство	Фоскарнет*	внутривенно	С
Противовирусное средство	Цидофавир*	внутривенно	С
Антибактериальное средство, цефалоспорин в комбинации	Цефтазидим и ингибитор бета-лактамазы	внутривенно	А
Антибактериальное средство, цефалоспоринового ряда	Цефдиторен*	внутрь	А
Антибактериальное средство, цефалоспоринового ряда в комбинации	Цефтолозан-тазобактам*	внутривенно	А
Селективный иммунодепрессант ингибитор С5	Экулизумаб	внутривенно	В
Иммунодепрессивное средство ингибитор ФНО	Этанерцепт	подкожно	В
Стимулятор тромбопоэза	Элтромбопаг	внутрь	В
Противовирусное средство ингибирующее обратную транскриптазу вируса гепатита В.	Энтекавир	внутрь	А

*В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.