

Клинические рекомендации

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

D59.5

Возрастная группа:

Дети/взрослые

Год утверждения:

Разработчик клинической рекомендации:

- Национальное гематологическое общество
- Национальное общество детских гематологов и онкологов
- Федерация лабораторной медицины

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	10
2.1 Жалобы и анамнез	10
2.2 Физикальное обследование.....	10
2.3 Лабораторные диагностические исследования	10
2.3.1 Диагностика анемии и внутрисосудистого гемолиза	10
2.3.2 Определение ПНГ-клона	11
2.4 Инструментальные диагностические исследования	12
2.5 Другие диагностические исследования.....	13
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	14
3.1 Патогенетическая терапия.....	14
3.2 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	15
3.3 Сопроводительная терапия.....	16

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	19
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	20
6. Организация оказания медицинской помощи	21
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	22
Критерии оценки качества медицинской помощи	23
Список литературы.....	24
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	31
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	34
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	37
Приложение А3.1. Клинические рекомендации по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с приобретенной апластической анемией в возрасте от 0 до 18 лет.	37
Приложение А3.2. Краткая инструкция по применению экулизумаба**.....	80
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	83
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	87

Список сокращений

ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия

АА – апластическая анемия

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МДС – миелодиспластический синдром

СКК – стволовая кроветворная клетка

МАК – мембраноатакующий комплекс

GPI – гликозилинозитолфосфат

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

ХБП – хроническая болезнь почек

ГКС – глюкокортикостероиды

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Термины и определения

Пароксизмальная ночная гемоглинурия (ПНГ) – это редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений.

Внутрисосудистый гемолиз – это процесс разрушения собственных эритроцитов в сосудистом русле, обусловленный, преимущественно, комплемент-опосредованными механизмами и ассоциированный с высвобождением большого количества свободного гемоглобина в плазму крови.

Гемолитический криз – резкое нарастание клинических проявлений ПНГ, снижение показателей гемоглобина и эритроцитов, сопровождающееся повышением лабораторных маркеров активности гемолиза - непрямого билирубина, активности ЛДГ, количества ретикулоцитов, в большинстве случаев связанное с предшествующим воздействием провоцирующих факторов - инфекции, применение некоторых лекарственных препаратов и др.

Прорывной гемолиз – утрата контроля внутрисосудистого гемолиза, в т.ч. с развитием гемолитического криза, на фоне регулярной патогенетической терапии ПНГ. Фармакокинетический прорывной гемолиз развивается у пациентов с индивидуальными параметрами снижения концентрации экулизумаба** за 1-4 дня до очередного введения препарата в поддерживающей фазе. Фармакодинамический прорывной гемолиз связан с комплемент-активирующими состояниями (инфекции, операции, беременность и др.) и может развиваться у любого пациента.

ПНГ-клон - клетки-потомки стволовой кроветворной клетки с мутацией гена *PIGA*, в результате которой нарушается экспрессия мембранных белков, в том числе защищающих клетки от разрушения системой комплемента.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редкое приобретенное клональное заболевание системы крови, характеризующееся внутрисосудистым гемолизом, дисфункцией костного мозга и повышенным риском тромботических и органных осложнений.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В основе патогенеза ПНГ лежит комплемент-опосредованный лизис эритроцитов, обусловленный приобретенным генетическим дефектом, приводящим к нарушению экспрессии на поверхности клеток важнейших регуляторных гликопротеинов.

Генетические мутации

Согласно современной концепции патогенеза ПНГ, в стволовой кроветворной клетке (СКК) происходит соматическая мутация гена *PIGA*, локализованном на X-хромосоме [1,2]. В результате этой приобретенной мутации нарушается биосинтез гликозилинозитолфосфата (GPI) – гликолипидной структуры, служащей «якорем» для фиксации на поверхности клеток множества гликопротеинов, в том числе регулирующих активность комплемента. Следствием этого является полная или частичная утрата клетками-потомками мутантной СКК поверхностных GPI-связанных белков - CD55 и CD59, защищающих клетки от комплемент-обусловленного лизиса [1–5].

Соматическая мутация в гене *PIGA* может происходить в одной или нескольких СКК. В дальнейшем, мутантные СКК получают клональное преимущество, по сравнению с нормальными клетками, что ведет к развитию и манифестации ПНГ. Предполагаемыми механизмами экспансии патологических СКК служат клональная селекция и клональная эволюция.

Система комплемента и роль поверхностных гликопротеинов CD55 и CD59

Система комплемента представляет собой важный компонент врожденного иммунитета, играющий ключевую роль в защите от инфекций и элиминации собственных поврежденных клеток. В нормальных условиях активность системы комплемента строго регулируется рядом растворимых белков, а также гликопротеинами на поверхности клеток, в том числе DAF (CD55) и MIRL (CD59). Активация системы комплемента обеспечивается

тремя разными путями: классическим, лектиновым и альтернативным. Несмотря на различия в триггерах, необходимых для активации каждого из путей комплемента, после каскада реакций все пути приводят к образованию C3-конвертазы, которая расщепляет C3-компонент на два фрагмента: C3a, являющийся провоспалительным анафилотоксином, и C3b. Функции компонента C3b включают опсонизацию патогенов и собственных дефектных клеток, а также активацию следующего этапа каскада комплемента – терминального пути. Наличие C3b необходимо для образования C5-конвертазы, которая расщепляет C5-компонент комплемента на C5a – провоспалительный медиатор, и C5b – инициирующий сборку мембраноатакующего комплекса (МАК) на поверхности клетки [6]. После завершения сборки МАК создает трансмембранный канал в клетке, что приводит к ее гибели [7,8]. В норме активность C3-конвертазы регулируется GPI-связанным гликопротеином CD55, а сборку МАК на поверхности клеток блокирует другой GPI-связанный ингибитор – CD59 [9–11]. В отсутствие CD55 и CD59 на поверхности клеток происходит неконтролируемая активация компонентов комплемента и сборка МАК с последующим лизисом клетки [12].

Система свертывания крови при ПНГ

Механизмы выраженного повышения тромбогенности при ПНГ изучены недостаточно [13]. В процессе гемолиза происходит выброс в сосудистое русло большого количества продуктов распада эритроцитов, в том числе свободного гемоглобина, который обладает способностью вызывать активацию тромбоцитов, приводить к истощению запасов оксида азота и к развитию локального тромбофлебита [14–18]. Все перечисленные факторы ассоциируются с повышенным риском тромбообразования. Помимо протромбогенных эффектов продуктов распада эритроцитов существуют также прямые взаимодействия между системой комплемента и системой свертывания крови: компонент C5a способен индуцировать экспрессию лейкоцитами тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена 1 типа [19,20].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПНГ является крайне редким заболеванием. По данным международного Регистра ПНГ, инициированного в 2003 г., заболеваемость ПНГ составляет 1-1,5 на 1.000.000 населения в год [21,22]. Распространенность составляет 1,59 на 100.000 человек [23].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Пароксизмальная ночная гемоглинурия согласно МКБ-10 соответствует коду D59.5 «Пароксизмальная ночная гемоглинурия».

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Пароксизмальная ночная гемоглинурия согласно МКБ-10 соответствует коду D59.5 «Пароксизмальная ночная гемоглинурия».

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПНГ в большинстве случаев развивается постепенно в виде медленно нарастающей слабости, утомляемости, эпизодов желтухи и темной мочи, иногда с субфебрильной температурой. Выраженное ухудшение состояния может наступать в момент гемолитического криза [24].

Клинические проявления ПНГ целесообразно разделить на несколько категорий:

- 1) Симптомы, обусловленные гемолитической анемией.

Пациенты жалуются на повышенную утомляемость, одышку, тахикардию, желтушность кожи и слизистых, потемнение мочи (вплоть до черной). Состояние может значительно ухудшаться во время гемолитических кризов, развитие которых зачастую провоцируется инфекциями.

- 2) Симптомы, обусловленные тромботическими осложнениями.

Тромбозы являются наиболее частой причиной смерти пациентов с ПНГ. Венозные тромбозы встречаются несколько чаще артериальных и характеризуются необычной локализацией: тромбозы собственных вен печени (синдром Бадда-Киари), сосудов портальной системы, венозных синусов головного мозга. Симптоматика в данных случаях определяется локализацией тромбоза.

- 3) Симптомы, обусловленные гладкомышечной дистонией.

Предположительно данная категория симптомов обусловлена истощением пула оксида азота (NO), ассоциированным с повышенной концентрацией свободного гемоглобина в плазме крови. Наиболее характерными клиническими проявлениями гладкомышечной дистонии у пациентов с ПНГ являются: дисфагия и спазм пищевода, абдоминальные боли, эректильная дисфункция.

4) Другие симптомы.

Пациенты с ПНГ имеют в 6 раз более высокий риск развития хронической болезни почек (ХБП), что может быть обусловлено как тромбозами микрососудов почек, так и повреждающим действием депозитов железа, накапливающегося в паренхиме почек в результате распада эритроцитов [25].

Примерно у 1/3 пациентов с ПНГ, не получающих патогенетической терапии экулизумабом**, развиваются симптомы легочной гипертензии. Основной жалобой пациентов с легочной гипертензией является одышка. Вероятными причинами развития легочной гипертензии могут служить как спазм легочных артериол вследствие истощения пула оксида азота в результате активного гемолиза, так и хронические тромбозы мелких ветвей легочной артерии [26].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния: диагноз ПНГ устанавливается на основании:

- *характерной клинической и лабораторной картины внутрисосудистого гемолиза*
- *выявления в периферической крови ПНГ-клона методом проточной цитометрии.*

2.1 Жалобы и анамнез

См. раздел «Клиническая картина»

2.2 Физикальное обследование

См. раздел «Клиническая картина»

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Стандартом диагностики ПНГ у пациентов с клинической и лабораторной картиной внутрисосудистого гемолиза является определение GPI-связанных гликопротеинов на поверхности эритроцитов (CD59), нейтрофилов (CD24/FLAER), моноцитов (CD14/FLAER) методом проточной цитометрии. Ранее использовавшиеся пробы Хема (кислотная проба) и Хартмана (сахарозная проба) в настоящее время имеют лишь историческое значение и не рекомендуются к применению.

2.3.1 Диагностика анемии и внутрисосудистого гемолиза

- **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на ПНГ или впервые установленным диагнозом ПНГ исследование рутинных лабораторных показателей с целью диагностики гемолитической анемии, оценки функционального состояния внутренних органов (печени и почек), электролитного состава крови, углеводного обмена, сывороточных показателей метаболизма железа, системы гемостаза, маркеров хронических инфекций [22,27–29]:
 - **общий (клинический) анализ крови развернутый;**
 - **анализ крови биохимический общетерапевтический (определение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, ЛДГ, креатинина, мочевины, билирубина связанного (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного), ферритина, исследование**

железосвязывающей способности сыворотки, железа, исследование уровня свободного гемоглобина в плазме крови, при доступности – исследование уровня гаптоглобина крови)

- прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)
- непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса) – только пациентам, получающим заместительные гемотрансфузии
- общий (клинический) анализ мочи с определением гемосидерина

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: для активного внутрисосудистого гемолиза характерно повышение активности ЛДГ, общего билирубина за счет непрямой фракции, свободного гемоглобина плазмы, а также истощение гаптоглобина и появление гемосидерина в моче.

2.3.2 Определение ПНГ-клона

- **Рекомендуется:** иммунофенотипирование клеток периферической крови для диагностики ПНГ расширенной панелью маркеров, включая FLAER (флюоресцентно-меченый аэролизин) (исследование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии) пациентам с подозрением на ПНГ [30–33].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: диагноз ПНГ следует заподозрить у пациентов со следующими клиническими и лабораторными проявлениями заболевания:

- *Наличие признаков внутрисосудистого гемолиза*
- *Наличие признаков гемолиза в комбинации с:*
 - *Гипохромной и/или микроцитарной анемией*
 - *Абдоминальными болями*
 - *Дисфагией*
 - *Тромбозами*
 - *Нейтро- или тромбоцитопенией*
- *Тромбозы редких локализаций или с необычными проявлениями:*
 - *Тромбозы собственных вен печени (синдром Бадда-Киари), тромбозы сосудов портальной системы, венозных синусов головного мозга, вен кожи)*
 - *Сопутствующая гемолитическая анемия*
 - *Неясная цитопения*

- *Признаки костномозговой недостаточности*
- *Предполагаемая или доказанная АА*
- *Предполагаемый или доказанный МДС*
- *Цитопенические синдромы, этиология которых осталась не ясной после полноценного гематологического обследования.*

Проточная цитометрия позволяет выявить процент клеток с дефицитом или полным отсутствием GPI-связанных гликопротеинов (GPI-AP). Выделяют 3 типа эритроцитов: эритроциты с нормальной экспрессией GPI-AP (I типа), эритроциты с частичным дефицитом GPI-AP (II типа), эритроциты с полным отсутствием GPI-AP (III типа). Ответ дается лабораторией в виде процентного содержания того или иного типа клеток в периферической крови. При проведении исследования ПНГ-клона методом проточной цитометрии необходимо руководствоваться рекомендациями международного общества клинической цитометрии (ICCS) от 2018 г. [34,35], согласно которым ПНГ-клон оценивается по нескольким клеточным линиям (эритроциты, нейтрофилы, моноциты). При исследовании только лишь эритроцитов возможно искажение истинного размера ПНГ-клона в результате предшествующих гемотрансфузий и/или комплемент-опосредованного лизиса дефектных эритроцитов. Определение GPI-дефицитных нейтрофилов и моноцитов является более точным тестом для оценки истинного размера ПНГ-клона [30,36]. Высококчувствительная проточная цитометрия позволяет выявлять ПНГ-клон размером 0,01% и более.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Инструментальные исследования при ПНГ применяются для диагностики вероятных осложнений заболевания, а также выявления сопутствующей патологии, которая может оказывать влияние на течение и прогноз основного заболевания.

- **Рекомендуется:** всем пациентам с впервые установленным диагнозом ПНГ проводить рутинное обследование с целью выявления осложнений (тромботических, легочной гипертензии) и выявления сопутствующей патологии, включающее [13,37]:
 - УЗИ-исследование органов брюшной полости (комплексное);
 - эхокардиографию [26].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при выявлении у пациентов с ПНГ характерных осложнений - тромбозов различных локализаций, проводится дообследование, включающее (по*

показаниям) ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), магнитно-резонансную ангиографию с контрастированием, ультразвуковую доплерографию сосудов брыжейки, дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы для подтверждения тромбоза и определения его точной локализации [13]. Использование внутривенного контрастирования должно быть строго обосновано в связи с дополнительным риском развития нефропатии и острого почечного повреждения на фоне активного внутрисосудистого гемолиза.

2.5 Иные диагностические исследования

- **Рекомендуется** проведение исследований костного мозга: получение цитологического препарата костного мозга путем пункции и цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма), а также получение гистологического препарата костного мозга (трепанобиопсия), патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала костного мозга с применением иммуногистохимических методов, цитогенетическое исследование (кариотип) костного мозга у пациентов с подозрением на ПНГ или с впервые выявленным ПНГ-клоном с целью дифференциальной диагностики классической ПНГ и АА/ПНГ, МДС/ПНГ и первичный миелофиброз/ПНГ [38].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: исследование костного мозга должно включать морфологическое, цитохимическое (окраска на сидеробласты), кариологическое и, по возможности, молекулярное исследование миелокариоцитов для дифференциальной диагностики классической ПНГ и формы, ассоциированной с другим гематологическим заболеванием (АА, МДС, первичный миелофиброз).

При подозрении на апластическую анемию или МДС взрослым пациентам показано гистологическое исследование костного мозга и выполнение FISH-исследований согласно рекомендациям при соответствующих заболеваниях.

Спонтанное уменьшение размера клона ПНГ может быть признаком клональной трансформации в МДС и ОМЛ и требует повторного исследования костного мозга.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

В настоящее время для патогенетической терапии ПНГ применяются препараты, подавляющие активность системы комплемента и, соответственно, предотвращающие комплемент-зависимый лизис эритроцитов в кровеносном русле.

3.1 Патогенетическая терапия

*Экулизумаб** представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против C5-компонента комплемента.*

*Лечение экулизумабом** приводит к остановке внутрисосудистого гемолиза, исчезновению или уменьшению трансфузионной зависимости, снижению частоты тромботических осложнений, улучшению или стабилизации функции почек, снижению выраженности легочной гипертензии и в целом к достоверному увеличению продолжительности жизни пациентов с ПНГ [25,26,29,39–42].*

- **Рекомендуется:** патогенетическая терапия экулизумабом** у пациентов с ПНГ с активным внутрисосудистым гемолизом (уровень общей ЛДГ более 1,5 верхней границы нормы) в следующих клинических ситуациях [25,26,39–42]:
 - Наличие в анамнезе тромботических осложнений, в развитии которых ведущую роль играет внутрисосудистый гемолиз
 - Трансфузионная зависимость вследствие хронического гемолиза
 - Наличие симптомов гладкомышечной дистонии, обусловленных гемолизом (дисфагия, абдоминальные боли, боли в груди и др.)
 - Нарушения функциональной способности почек, обусловленные внутрисосудистым гемолизом, включая эпизоды острого повреждения почек и критерии хронической болезни почек.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *терапия экулизумабом** сопряжена с повышенным риском развития инфекционных осложнений, прежде всего, менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*). В соответствии с этим, пациентам, не менее чем за 2 недели до начала терапии экулизумабом**, показана вакцинация вакциной для профилактики менингита, поливалентной (группы J07AH04, J07AH05, J07AH08 по АТХ-классификации), с последующей ревакцинацией в соответствии с существующими в РФ стандартами. В*

экстренных случаях, когда терапию экулизумабом** необходимо начать раньше, чем через 2 недели после вакцинации, пациенту следует назначить профилактическую антибактериальную терапию [43].

В случае наступления беременности у пациентки с ПНГ, не имеющей вышеуказанных показаний, решение о начале и длительности патогенетической терапии экулизумабом** принимается врачебной комиссией с участием гематологов-экспертов в лечении ПНГ.

При развитии прорывного внутрисосудистого гемолиза на фоне регулярной терапии экулизумабом** следует оценить его связь с потенциальными комплемент-активирующими факторами и интервалом после предшествующего введения препарата. В случае типичного рецидивирующего прорывного гемолиза за 1–4 дня до следующего введения экулизумаба - требуется коррекция дозового режима экулизумаба**: повышение дозы до 1200 мг каждые 14 дней или сокращение интервала между введениями стандартной дозы 900 мг до 10–12 дней [37].

3.2 Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в настоящее время является единственным радикальным способом лечения ПНГ, однако проведение ТГСК взрослым пациентам ассоциируется с высокой частотой тяжелых осложнений и соответственно высокой летальностью. В данной связи «классическая» форма ПНГ более не является показанием для проведения ТГСК при условии доступности патогенетического лечения.

- **Не рекомендуется** проведение ТГСК взрослым пациентам с классической формой ПНГ [44,45].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: при ПНГ, ассоциированной с другими гематологическими заболеваниями (АА, МДС), проведение ТГСК может рассматриваться в качестве лечебной опции, согласно показаниям, принятым при данных заболеваниях [44–46].

- **Рекомендуется** проведение ТГСК детям до 18 лет с любой формой ПНГ при наличии HLA-геноидентичного сиблинга (см. приложение А3.1) [44,45].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: терапия экулизумабом** проводится до трансплантации и в течение 4 недель после трансплантации.

- **Рекомендуется** проведение алло-ТГСК от HLA-идентичного родственного или неродственного донора пациентам моложе 40 лет при наличии костномозговой недостаточности, соответствующей критериям тяжелой АА, ассоциированной с ПНГ [44,45].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *риск аллогенной ТГСК повышен у больных с наличием тромбозов в анамнезе. Решение о трансплантации у таких больных должно приниматься коллегиально с привлечением специалистов-экспертов федеральных центров.*

3.3 Сопроводительная терапия

Пациенты с нетяжелым течением ПНГ при отсутствии показаний к началу патогенетической терапии наблюдаются гематологом по месту жительства с регулярным мониторингом клинического статуса и основных лабораторных показателей, отражающих активность гемолиза, степень анемии, функциональную способность печени и почек, состояние свертывающей системы и метаболизма железа.

- **Рекомендуется** проведение заместительных гемотрансфузий пациентам с ПНГ при наличии выраженных симптомов гипоксии по индивидуальным показаниям [47].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *при гемотрансфузиях пациентам с ПНГ необходимо руководствоваться существующими в РФ стандартами и рекомендациями по трансфузиологии. Ранее существовавшая теория о необходимости применения в качестве трансфузионной среды только отмытых эритроцитов не нашла своего подтверждения в клинических исследованиях [48]. Для переливания могут использоваться различные эритроцит-содержащие компоненты крови, однако необходимо помнить, что у пациентов с выраженной трансфузионной зависимостью со временем может развиваться аллосенсибилизация, в связи с чем предпочтение необходимо отдавать лейкоредуцированным компонентам крови. Необходимо также помнить о возможном развитии посттрансфузионной перегрузки железом у пациентов, регулярно получающих переливания эритроцит-содержащих компонентов крови.*

При оценке показаний к заместительным гемотрансфузиям необходимо учитывать совокупность факторов: возраст пациента, наличие сопутствующих и интеркуррентных заболеваний, переносимость гипоксии, социальные факторы (работоспособность, профессия и др.)

- **Рекомендуется** как можно быстрее начинать антикоагулянтную терапию пациентам с ПНГ, осложнившейся развитием острых тромбозов любой локализации [13].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: рецидивирующие тромбозы являются частым осложнением ПНГ. В случае развития острого тромбоза любой локализации необходима госпитализация в стационар и немедленное начало антикоагулянтной терапии. Предпочтительно использование низкомолекулярных гепаринов (препараты из группы «гепарин и его производные» - B01AB по АТХ классификации: далтепарин, эноксапарин, надропарин, парнапарин, ревипарин, данапароид, тинзапарин, бемипарин) в лечебной дозе. Решение о длительности антикоагулянтной терапии, в том числе профилактической после разрешения тромбоза, должно приниматься индивидуально, с учетом сопутствующих заболеваний, степени тромбоцитопении и доступности патогенетической терапии, так как стандартные режимы профилактической антикоагуляции на данный момент не разработаны. Как правило, на фоне лечения экулизумабом** тромботические осложнения являются редким событием. Данные по использованию прямых ингибиторов фактора Ха (B01AF по АТХ классификации) у пациентов с ПНГ на данный момент ограничены отдельными сообщениями.

- **Не рекомендуется** назначение глюкокортикоидов пациентам с доказанной ПНГ с целью купирования гемолиза [47,49].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Не рекомендуется** назначение препаратов железа пациентам с ПНГ с целью лечения гипохромной анемии без надежных доказательств наличия абсолютного дефицита железа (низкий ферритин сыворотки, повышенные показатели ОЖСС и трансферрина, низкие средний объем эритроцитов и среднее содержание гемоглобина в эритроцитах) [47,49].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: назначение глюкокортикоидов и препаратов железа пациентам с ПНГ ассоциируется с повышенной частотой развития тяжелых осложнений: инфекций, тромбозов, почечной недостаточности, увеличением трансфузионной зависимости.

- **Рекомендуется:** проводить терапию фолиевой кислотой** и цианокобаламином** в стандартных дозировках (при дефиците) у пациентов с гемолитической формой ПНГ [27].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: у пациентов с ПНГ часто развивается дефицит фолиевой кислоты и витамина В12, что требует проведения дополнительной метаболической терапии для компенсации дефицита.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специальных методов реабилитации для пациентов с ПНГ не существует. Потребность в реабилитации может возникнуть при развитии жизнеугрожающих осложнений, таких как тромбозы мозговых сосудов или асептические некрозы головок бедренных костей с развитием вторичных коксартрозов. В данных случаях показания к нейрореабилитации или показания к эндопротезированию с последующей ортопедической реабилитацией определяются в порядке, установленном для перечисленных состояний.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактики развития ПНГ не существует.

Пациенты с ПНГ нуждаются в постоянном динамическом наблюдении гематолога и, при необходимости - профильных специалистов в соответствии с характером и тяжестью развившихся осложнений (например, при развитии внепеченочной портальной гипертензии вследствие тромбоза портальной системы необходима консультация и наблюдение портального хирурга).

Периодичность осмотров определяется индивидуально (от 3 до 12 месяцев) и зависит от тяжести течения ПНГ, частоты гемолитических кризов, характера лечения (патогенетическая терапия или заместительные гемотрансфузии), наличия и характера осложнений и сопутствующих заболеваний.

Наблюдение пациентов с ПНГ, помимо контроля рутинных показателей, включает мониторинг размера ПНГ-клона.

- **Рекомендуется** всем пациентам с установленным диагнозом ПНГ проведение диспансерных осмотров для контроля за динамикой процесса, оценки эффективности лечения и коррекции терапевтических назначений [29].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5)

- **Рекомендуется** всем пациентам с «классической» ПНГ, АА/ПНГ и МДС/ПНГ определение размера ПНГ-клона методом проточной цитометрии с частотой 1 раз в 6 месяцев [30,32,49].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3)

- **Рекомендуется** всем пациентам без клинических проявлений ПНГ, но с ранее выявленным ПНГ-клоном, контроль размера патологического клона методом проточной цитометрии:

- - при исходном ПНГ-клоне $>1\%$ - с частотой 1 раз в 6 месяцев, а также незамедлительно при клиническом ухудшении или развитии тромботических осложнений [30,32,49];
- - при исходном ПНГ-клоне $<1\%$ - с частотой 1 раз в 12 месяцев [30,32,49].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 3)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для экстренной госпитализации пациентов с ПНГ в медицинскую организацию:

1. Развитие гемолитического криза и/или тромботических осложнений и/или тяжелого инфекционно-воспалительного процесса (пневмония, сепсис, особенно у пациентов, получающих патогенетическую терапию экулизумабом**).

Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

1. Диспансерное обследование, в т. ч. при первичной постановке диагноза;
2. Диспансерное обследование для контроля эффективности патогенетической терапии экулизумабом**;
3. Сохранение или нарастание трансфузионной зависимости, рецидивы прорывного гемолиза у пациентов, регулярно получающих патогенетическую терапию экулизумабом**.

Показания к выписке пациента из медицинской организации

1. Стабилизация клинических и гематологических показателей на фоне патогенетической или симптоматической терапии;
2. Купирование инфекционных осложнений.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния)

Дополнительные факторы в данных рекомендациях не представлены

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Проведено исследование ПНГ-клона методом проточной цитометрии при первичной диагностике	Да/нет
2.	Проведена лабораторная оценка гемолитической активности (ретикулоциты, лактатдегидрогеназа, билирубин)	Да/нет
3.	Проведены стандартные лабораторные исследования (общий (клинический) анализ крови развернутый, общий (клинический) анализ мочи с определением гемосидерина)	Да/нет
4.	Проведен анализ крови биохимический общетерапевтический (определение активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, ЛДГ, креатинина, мочевины, билирубина связанного (конъюгированного), билирубина свободного (неконъюгированного), ферритина, исследование железосвязывающей способности сыворотки, железа, исследование уровня свободного гемоглобина в плазме крови)	Да/нет
5.	Проведены стандартные инструментальные исследования (УЗИ-исследование органов брюшной полости (комплексное); эхокардиография)	Да/нет
6.	Проведены исследования костного мозга (при первичной диагностике ПНГ)	Да/нет
7.	Не назначались глюкокортикостероидные гормоны (ГКС)	Да/нет

Список литературы

1. Bessler M. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. // *EMBO J.* 1994. Vol. 13, № 1. P. 110–117.
2. Takeda J. et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Cell.* 1993. Vol. 73, № 4. P. 703–711.
3. Medof B.Y.M.E., Kinoshita T., Nussenzweig V. INHIBITION OF COMPLEMENT OF CELLS AFTER ACTIVATION ON THE OF INCORPORATION (DAF) INTO THEIR MEMBRANES A key step in complement activation on targets is the deposition of C4b and / or C3b fragments . These major cleavage products of C3 and C4 can associa // *J. Exp. Med.* 1984. Vol. 160, № November. P. 1558–1578.
4. Lublin D.M., Atkinson J.P. Decay-Accelerating Factor: Biochemistry, Molecular Biology, and Function // *Annu. Rev. Immunol.* 1989. Vol. 7, № 1. P. 35–58.
5. Rollins S.A., Sims P.J. The complement-inhibitory activity of CD59 resides in its capacity to block incorporation of C9 into membrane C5b-9. // *J. Immunol.* 1990. Vol. 144, № 9. P. 3478 LP – 3483.
6. Noris M., Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation // *Semin. Nephrol.* Elsevier, 2013. Vol. 33, № 6. P. 479–492.
7. Tegla C.A. et al. Membrane attack by complement: the assembly and biology of terminal complement complexes // *Immunol. Res.* 2011. Vol. 51, № 1. P. 45–60.
8. Serna M. et al. Structural basis of complement membrane attack complex formation // *Nat. Commun.* Nature Publishing Group, 2016. Vol. 7. P. 1–7.
9. Sun X. et al. Role of decay-accelerating factor in regulating complement activation on the erythrocyte surface as revealed by gene targeting // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1999. Vol. 96, № 2. P. 628–633.
10. Brodbeck W.G. et al. Structure/function studies of human decay-accelerating factor // *Immunology.* 2000. Vol. 101, № 1. P. 104–111.
11. Farkas I. et al. CD59 blocks not only the insertion of C9 into MAC but inhibits ion channel formation by homologous C5b-8 as well as C5b-9 // *J. Physiol.* 2002. Vol. 539, № 2. P. 537–545.
12. Bessler M., Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2008. P. 104–110.
13. Hill A., Kelly R.J., Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2013. Vol. 121, № 25. P. 4985–4996.
14. Rother R.P. et al. The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular

- Plasma Hemoglobin // JAMA. 2005. Vol. 293, № 13. P. 1653.
15. Olsen S.B. et al. Enhancement of Platelet Deposition by Cross-Linked Hemoglobin in a Rat Carotid Endarterectomy Model // *Circulation*. 1996. Vol. 93, № 2. P. 327–332.
 16. Simionatto C.S. et al. Thrombophlebitis and disturbed hemostasis following administration of intravenous hematin in normal volunteers // *Am. J. Med.* 1988. Vol. 85, № 4. P. 538–540.
 17. Studt J.-D. et al. Fatal congenital thrombotic thrombocytopenic purpura with apparent ADAMTS13 inhibitor: in vitro inhibition of ADAMTS13 activity by hemoglobin // *Blood*. 2005. Vol. 105, № 2. P. 542–544.
 18. Seregina E.A. et al. Eculizumab effect on the hemostatic state in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood Cells, Mol. Dis.* 2015. Vol. 54, № 2. P. 144–150.
 19. Ritis K. et al. A Novel C5a Receptor-Tissue Factor Cross-Talk in Neutrophils Links Innate Immunity to Coagulation Pathways // *J. Immunol.* 2006. Vol. 177, № 7. P. 4794–4802.
 20. Wojta J. et al. C5a stimulates production of plasminogen activator inhibitor-1 in human mast cells and basophils // *Blood*. 2002. Vol. 100, № 2. P. 517–523.
 21. Yu F., Du Y., Han B. A comparative analysis of clinical characteristics of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria between Asia and Europe/America // *Int. J. Hematol.* Springer Japan, 2016. Vol. 103, № 6. P. 649–654.
 22. Hill A. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria // *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2017. Vol. 3, № 1. P. 17028.
 23. Hill A. et al. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. // *Blood*. 2006. Vol. 108, № September 2018. P. Abstract 985.
 24. Кулагин А.Д. et al. Клиническая манифестация и ошибки диагностики классической пароксизмальной ночной гемоглобинурии: анализ 150 наблюдений Clinical Manifestation and Errors in the Diagnosis of Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria : A case series of 150 patients. 2017. Vol. 10, № 3. P. 333–341.
 25. Hillmen P. et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Am. J. Hematol.* 2010. Vol. 85, № 8. P. 553–559.
 26. Hill A. et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function // *Br. J. Haematol.* 2012. Vol. 158, № 3. P. 409–414.
 27. Sahin F. et al. Pesh PNH diagnosis , follow-up and treatment guidelines. 2016. Vol. 6, №

2. P. 19–27.
28. Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood*. 2014. Vol. 124, № 18. P. 2804–2811.
 29. Кулагин А.Д. et al. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // *Онкогематология*. 2014. Vol. 2. P. 20–28.
 30. Borowitz M.J. et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry // *Cytom. Part B - Clin. Cytom.* Wiley-Liss Inc., 2010. Vol. 78, № 4. P. 211–230.
 31. Manivannan P., Ahuja A., Pati H.P. Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Recent Advances // *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* Springer India, 2017. Vol. 33, № 4. P. 453–462.
 32. Movalia M.K. et al. Incidence of PNH Clones by Diagnostic Code Utilizing High Sensitivity Flow Cytometry // *Blood*. 2011. Vol. 118, № 21. P. 1033–1033.
 33. Sipol A.A. et al. An inter-laboratory comparison of PNH clone detection by high-sensitivity flow cytometry in a Russian cohort // *Hematology*. 2015. Vol. 20, № 1. P. 31–38.
 34. Dezern A.E., Borowitz M.J. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 1 – clinical utility // *Cytom. Part B - Clin. Cytom.* 2018. Vol. 94, № 1. P. 16–22.
 35. Sutherland D.R. et al. ICCS/ESCCA consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 2 – reagent selection and assay optimization for high-sensitivity testing // *Cytom. Part B - Clin. Cytom.* 2018. Vol. 94, № 1. P. 23–48.
 36. Brubaker L.H., Essig L.R.J., Mengel C.E. Neutrophil life span in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood*. 1977. Vol. 50, № 4. P. 657–662.
 37. Patriquin C.J. et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry // *European Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd, 2019. Vol. 102, № 1. P. 36–52.
 38. van Bijnen S.T.A. et al. Bone marrow histology in patients with a paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone correlated with clinical parameters // *J. Hematop.* 2013. Vol. 6, № 2. P. 71–82.
 39. Hill A. et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood*. 2005. Vol. 106, № 7. P. 2559–2565.
 40. Hillmen P. et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal

- Hemoglobinuria // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355, № 12. P. 1233–1243.
41. Savva S. The Potential of a Museum-School Partnership to Support Diversity and Multiliteracies-Based Pedagogy for the 21st Century. 2016. Vol. 111, № 4. P. 1840–1848.
 42. Hillmen P. et al. Effect of Eculizumab on Hemolysis and Transfusion Requirements in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350, № 6. P. 552–559.
 43. McNamara L.A. et al. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2017. Vol. 66, № 27. P. 734–737.
 44. Brodsky R.A. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 2010. Vol. 95, № 6. P. 855–856.
 45. de Latour R.P. et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Haematologica.* 2012. Vol. 97, № 11. P. 1666–1673.
 46. SHASHELEVA D.A. et al. Hematopoietic stem cell transplantation with alpha/beta T-lymphocyte depletion and short course of eculizumab in adolescents and young adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Ter. Arkh.* 2018. Vol. 90, № 7. P. 57–64.
 47. Young N.S. et al. The Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Recent Advances in Diagnosis and Treatment and New Hope for Patients // *Semin. Hematol.* W.B. Saunders, 2009. Vol. 46, № SUPPL. 1.
 48. Brecher M., Taswell H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited // *Transfusion.* 1989. Vol. 29, № 8. P. 681–685.
 49. Parker C. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* 2005. Vol. 106, № 12. P. 3699–3709.
 50. Ayuk F., Balduzzi A. Donor Selection for Adults and Pediatrics // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 87–99.
 51. Carreras E., Rambaldi A. Evaluation and Counseling of Candidates // *EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 77–87.
 52. Confer D.L., Miller J.P., Chell J.W. Bone Marrow and Peripheral Blood Cell Donors and Donor Registries // *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2016. Vol. 1–2. P. 423–432.
 53. Witt V., Peters C. Collection of HSC in Children // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer,

2019. P. 123–127.
54. Gorin N.C. Bone Marrow Harvesting for HSCT // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 109–117.
 55. Hübel K. Mobilization and Collection of HSC // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 117–123.
 56. Querol S., Rocha V. Procurement and Management of Cord Blood // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 131–137.
 57. Wuchter P. Processing, Cryopreserving and Controlling the Quality of HSCs // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 127–131.
 58. Schumm M., Lang P., Handgretinger R. Graft Manipulation // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 137–143.
 59. Nagler A., Shimoni A. Conditioning // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 99–109.
 60. de Latour R.P., Risitano A.M., Dufour C. Severe Aplastic Anemia and PNH // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 579–587.
 61. Penack O. et al. 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 // *The Lancet Haematology*. Elsevier Ltd, 2020. Vol. 7, № 2. P. e157–e167.
 62. Michonneau D., Socié G. GVHD Prophylaxis (Immunosuppression) // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 187–183.
 63. Cutler C., Antin J.H. Manifestations and Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease // *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2016. Vol. 2–2. P. 1012–1025.
 64. Toubai T., Magenau J. Immunopathology and biology-based treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease // *Blood*. American Society of Hematology, 2020. Vol. 136, № 4.

- P. 429–440.
65. Martin P.J. How I treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease // *Blood*. American Society of Hematology, 2020. Vol. 135, № 19. P. 1630–1638.
 66. Wolff D., Lawitschka A. Chronic Graft-Versus-Host Disease // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 331–347.
 67. Filipovich A.H. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. diagnosis and staging working group report // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. Vol. 11, № 12. P. 945–956.
 68. Jagasia M.H. 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*. Elsevier Inc., 2015. Vol. 21, № 3. P. 389-401.e1.
 69. Mikulska M. Infection Control and Isolation Procedures // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 189–197.
 70. Mikulska M. Neutropenic Fever // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 259–265.
 71. Ljungman P., Styczynski J., Einsele H. Viral Infections // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 281–291.
 72. Maertens J.A. Invasive Fungal Infections // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 273–281.
 73. Groll A.H. et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation // *The Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group, 2014. Vol. 15, № 8.
 74. Cesaro S. Haemorrhagic Cystitis and Renal Dysfunction // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 387–393.
 75. Carreras E., Diaz-Ricart M. Early Complications of Endothelial Origin // *EBMT Handbook:*

- Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 315–323.
76. Mahadeo K.M. et al. Diagnosis, grading, and treatment recommendations for children, adolescents, and young adults with sinusoidal obstructive syndrome: an international expert position statement // *The Lancet Haematology*. Elsevier Ltd, 2020. Vol. 7, № 1. P. e61–e72.
 77. Sung L. et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation // *BMJ Supportive and Palliative Care*. BMJ Publishing Group, 2017. Vol. 7, № 1. P. 7–16.
 78. Ghali M.G.Z. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pediatric patients: pathophysiology, diagnosis, and management // *Leukemia and Lymphoma*. Taylor and Francis Ltd, 2019. Vol. 60, № 10. P. 2365–2372.
 79. Cooke K.R. Acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation: From the clinic, to the bench and back again // *Pediatr. Transplant*. John Wiley & Sons, Ltd, 2005. Vol. 9, № SUPPL. 7. P. 25–36.
 80. Jodele S. et al. New approaches in the diagnosis, pathophysiology, and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy // *Transfusion and Apheresis Science*. Elsevier Ltd, 2016. Vol. 54, № 2. P. 181–190.
 81. Baumgartner A., Schuetz P. Nutritional Support // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 171–177.
 82. Schrezenmeier H. et al. Transfusion Support // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Carreras E. et al. Springer, 2019. P. 163–171.
 83. Bahar B., Tormey C.A. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease with blood product irradiation the past, present, and future // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. College of American Pathologists, 2018. Vol. 142, № 5. P. 662–667.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Члены Национального гематологического общества:

- Савченко В.Г.¹, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор НМИЦ гематологии, главный внештатный специалист-гематолог Минздрава России
- Лукина Е.А.¹, д.м.н., профессор, зав. отделением орфанных заболеваний НМИЦ гематологии
- Михайлова Е.А.¹, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным и дневным стационаром
- Цветаева Н.В.¹, к.м.н., старший научный сотрудник отделения орфанных заболеваний НМИЦ гематологии
- Латышев В.Д.¹, врач-гематолог отделения орфанных заболеваний НМИЦ гематологии
- Лукина К.А.¹, к.м.н., врач-гематолог отделения орфанных заболеваний НМИЦ гематологии
- Фидарова З.Т.¹, к.м.н., заведующая отделением гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром НМИЦ гематологии
- Гальцева И.В.¹, к.м.н., зав. лабораторией иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга НМИЦ гематологии
- Двирнык В.Н.¹, к.м.н., зав. централизованной клинико-диагностической лабораторией НМИЦ гематологии
- Птушкин В.В.², д.м.н., главный внештатный специалист-гематолог ДЗ г. Москвы, зам. главного врача по гематологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ», профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
- Афанасьев Б.В.³, д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
- Кулагин А.Д.³, д.м.н., профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии, заместитель главного врача по гематологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

- Шилова Е.Р.⁴, к.м.н. врач-гематолог ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

Члены Национального общества детских гематологов и онкологов:

- Масчан А.А.⁵, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель генерального директора, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
- Сметанина Н.С.⁵, д.м.н., профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Члены Федерации лабораторной медицины:

- Луговская С.А.⁶, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
1. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы
 3. Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
 4. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»
 5. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева)» Министерства здравоохранения Российской Федерации
 6. ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Министерства здравоохранения Российской Федерации

Конфликт интересов: авторы не имеют конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Специалисты врачи-гематологи
2. Специалисты врачи-терапевты
3. Специалисты врачи-неврологи
4. Специалисты врачи-нефрологи
5. Специалисты врачи-пульмонологи

Методология сбора доказательств

- Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях
- Поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора / селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрайновскую библиотеку, базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- • Консенсус экспертов;
- • Оценка значимости доказательств проводилась в соответствии со шкалой оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (табл. 1) и для методов профилактики, лечения и реабилитации (табл. 2). Оценка значимости рекомендаций проводилась в соответствии с Шкалой оценки уровней убедительности рекомендаций (табл. 3)

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа

3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения,

профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённому КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3.1. Клинические рекомендации по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с приобретенной апластической анемией в возрасте от 0 до 18 лет.

1. Общие положения

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – медицинская технология, применяемая при лечении злокачественных болезней крови, неизлечимых иными (консервативными) методами. Принцип метода состоит в комбинированном воздействии на гемопоэтическую и лимфоидную систему, пораженные болезнью, которое складывается из 1) иммуно- и миелосупрессивного эффекта высокодозной химио- и лучевой терапии; 2) замещения кроветворной функции костного мозга донорскими гемопоэтическими стволовыми клетками; и 3) иммунологическом (аллоиммунном) воздействии со стороны донорских иммунокомпетентных клеток на резидуальный лимфогемопоэз реципиента.

2. Этапы ТГСК и клиническая периодизация

Процедура ТГСК состоит из следующих этапов (периодов):

1. Предтрансплантационное обследование донора и реципиента
2. Предтрансплантационная подготовка донора и реципиента
3. Кондиционирование реципиента
4. Заготовка и обработка трансплантата
5. Миелоинфузия (собственно трансплантация)
6. Иммуносупрессивная и сопроводительная терапия до миелореконституции (приживания трансплантата)
7. Иммуносупрессивная и сопроводительная терапия на раннем этапе после приживания (день 30 – 100)
8. Иммуносупрессивная и сопроводительная терапия на позднем этапе после приживания (день 100 – 365)

3. Выбор донора и источника ГСК [50]

С целью своевременного выбора донора всем пациентам с ПНГ при установлении показаний к ТГСК выполняется тканевое (HLA) типирование пациента и потенциальных родственных доноров. Тактика типирования членов семьи определяется стратегией клиники в отношении использования доноров ГСК. Донором для пациента с ПНГ может быть (в порядке снижения приоритета):

- a. Родственный полностью совместимый донор
- b. Родственный частично совместимый (гаплоидентичный) донор или Неродственный совместимый донор или неродственный частично совместимый донор с допустимой степенью несовместимости
- c. Неродственная пуповинная кровь

Источник ГСК выбирается исходя из технологической платформы ТГСК, реализуемой в клинике. Источником ТГСК может являться:

- Костный мозг (КМ)
- Стволовые клетки периферической крови (СКПК)
- Пуповинная кровь (ПК)

4. Обследование пациента перед ТГСК [51]

Обследование пациента перед ТГСК направлено на установление статуса основного заболевания, оценку коморбидности, функционального статуса, нутритивного статуса, инфекционного статуса, психологического статуса.

Методы клинической лабораторной диагностики, применяемые при обследовании пациента перед ТГСК:

- Клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитов (CBC+6 (5) DIFF))
- Биохимия крови (альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза, электролиты (K, Na, Mg, Ca), аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, альфа-амилаза, панкреатическая амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности)
- Ферритин, фолиевая кислота, витамин В₁₂

- Кислотно-основной гомеостаз (кислотно-щелочное состояние)
- Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови
- Иммуноглобулины сыворотки
- Выявление ДНК вируса Эпштейна-Барр (ЭБВ, EBV) методом ПЦР
- Выявление ДНК цитомегаловируса (ЦМВ, CMV) методом ПЦР
- Выявление ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР
- Выявление ДНК аденовируса (ADV, adenovirus) методом ПЦР
- Микробиологическое исследование крови на стерильность (Флаконт для гемокультивирования)
- Группа крови, резус принадлежность (Blood group AB0, Rh-factor)
- Антитела антиэритроцитарные аллоиммунные (скрининг); (непрямая проба Кумбса (НПК), аутоантитела/аллоантитела к эритроцитам, тепловые агглютинины, антитела к Rh-антигену)
- Антитела антиэритроцитарные аутоиммунные (прямая проба Кумбса, реакция Кумбса, аутоантитела/аллоантитела к эритроцитам)
- Протромбиновый комплекс (протромбиновый индекс по Квику, Международной нормализованное отношение, протромбиновое время)
- Определение активированного частичного тромбопластинового времени
- Тромбиновое время
- Диагностика грибковых инфекций, в том числе инвазивного аспергиллёза. Определение антигенов аспергилл; галактоманнан (Aspergillus Ag)
- Госпитальный скрининг (5 тестов): HBsAg, Anti-HBcor, определение суммарных антител к вирусу гепатита С, суммарных антител к *Treponema pallidum*, определение комплекса антиген/антитело к ВИЧ-1/2
- Выявление ДНК вируса гепатита В (HBV) методом ПЦР (количественное)
- Выявление РНК вируса гепатита С (HCV) методом ПЦР (количественное)
- Исследование кала на токсины А и В клостридии диффициле (*C. difficile*, клостридиальный токсин), ИФА (экспресс-метод)
- Микробиологическое исследование (посев) мазка со слизистых оболочек/поверхности кожи
- Общеклиническое исследование спинномозговой жидкости (ликвора). Исследование физических свойств, подсчет клеток, цитологическое исследование

- Общеклиническое исследование мочи (определение физических свойств, химического состава, микроскопического изучения осадка)
- Белок (в моче)
- Глюкоза (в моче, разовая порция)
- Креатинин (в моче)
- Магний (в моче)
- Микроальбумин (в моче)
- Мочевина (в моче)
- Микробиологическое исследование (посев) крови
- Микробиологическое исследование (посев) ликвора
- Микробиологическое исследование (посев) мочи
- Микробиологическое исследование (посев) на стерильность фрагментов медицинских устройств (ЦВК, имплант)
- Микробиологическое исследование (посев) биологических жидкостей (экссудатов, трансудатов)
- Микробиологическое исследование (посев) биоптата
- Микробиологическое исследование (посев) жидкости бронхоальвеолярного лаважа/мокроты
- Микробиологическое исследование (посев) раневого отделяемого
- Микробиологическое исследование (посев) кала
- Кальций (в моче)
- Оксалаты
- Фосфор (в моче)
- Электролиты в моче (K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Cl^-)
- Альфа-Амилаза панкреатическая (Р-изофермент амилазы)
- Осмоляльность мочи (разовая порция)
- Осмоляльность мочи (суточная моча)
- Тропонин ренальный
- Клиренс эндогенного креатинина (проба Реберга, скорость клубочковой фильтрации, GFR). (Моча+кровь)
- Сортировка клеточных линий методом проточной цитофлуориметрии
- Флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) (после гипотонической обработки клеток, на готовой суспензии клеток, на отпечатках и мазках) (1 ДНК-зонд)*

- Подсчет лейкоцитарной формулы (дифференцированный подсчет лейкоцитов на окрашенном мазке капиллярной / венозной крови)
- Свободный Т3
- Свободный Т4
- ТТГ
- Кортизол
- ИФР-1
- ФСГ / ЛГ
- Эстрадиол/тестостерон
- Определение антител класса IgG к цитомегаловирусу (CMV, ЦМВ) (количественное)
- Определение антител класса IgM к цитомегаловирусу (CMV, ЦМВ)
- Определение антител класса IgG к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (EBV, ВЭБ) (количественное)
- Определение антител класса IgM к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (EBV, ВЭБ)
- Определение антител класса IgG к вирусу ветряной оспы (варицелла-зостер, varicella zoster, VZV); (количественное)
- Определение антител класса IgM к вирусу ветряной оспы (варицелла-зостер, varicella zoster, VZV)
- Определение антител класса IgG к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа (herpes simplex, HSV1,2) (количественное)
- Определение антител класса IgM к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа (herpes simplex, HSV1,2) (количественное)
- Определение антител класса IgG к токсоплазме (*Toxoplasma gondii*) (количественное)
- Определение антител класса IgM к токсоплазме (*Toxoplasma gondii*)
- Анти-HLA антитела у реципиента
- Кросс-матч тест

Инструментальные методы, применяемые при обследовании пациента перед ТГСК:

- Рентгенография грудной клетки (2 проекции)

- МСКТ органов брюшной полости с контрастом
- МСКТ придаточных пазух
- МСКТ грудной клетки
- МРТ головного мозга с контрастом под наркозом - 3Т (Тесла)
- УЗИ почек, надпочечников, мочевого пузыря, забрюшинного пространства
- УЗИ органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка)
- УЗИ малого таза
- Электрокардиография в покое (ЭКГП), дети 1-18 лет
- Суточное мониторирование артериального давления
- Спирометрия
- УЗИ вен шеи (с доплерографией); (экстракраниальных отделов брахиоцефальных вен с цветовым картированием кровотока)
- Эхокардиография в динамике (предоставляется пациентам, находящимся в стационаре)
- УЗИ нижней полой вены и вен портальной системы печени (с доплерографией)
- Пункция костного мозга (костномозговая пункция, КМП)
- Пункция спинномозгового канала (люмбальная пункция, ЛП)
- Анестезиологическое пособие при операциях 1 степени риска под наркозом до 1 часа
- Наблюдение за пациентом в палате пробуждения после диагностических исследований и манипуляций, при использовании анестезиологических пособий
- Эзофагогастродуоденоскопия диагностическая (ФГДС, ЭГДС, гастроскопия)
- Колоноскопия (диагностическая)
- Биопсия эндоскопическая для гистологического исследования (до 10 фрагментов)*
- Биопсия образования кожи (поверхностного)
- Бронхофиброскопия диагностическая
- Компьютерная ЭЭГ с видеомониторингом бодрствования до 30 минут
- Компьютерная ЭЭГ с видеомониторингом в состоянии дневного сна
- Ортопантограмма

Консультации врачей-специалистов в предтрансплантационном периоде:

- Офтальмолог

- Отоларинголог
- Невролог
- Стоматолог
- Психолог
- Кардиолог
- Пульмонолог
- Эндокринолог
- Гинеколог

5. Обследование донора перед ТГСК [52]

Обследование донора перед ТГСК выполняется в два этапа. Этап 1: обследование потенциального донора. Направлен на установление степени совместимости по антигенам HLA, выявление абсолютных противопоказаний к донации. Этап 2: обследование актуального донора. Направлен на объективную оценку состояния здоровья донора, инфекционного статуса, выявление относительных противопоказаний к донации, установление приоритетного метода заготовки ГСК.

Методы клинической лабораторной диагностики, применяемые при обследовании донора перед ТГСК:

- Клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитов (CBC+6 (5) DIFF))
- Биохимия крови (альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза, электролиты (K, Na)), аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза, панкреатическая амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности)
- Группа крови, резус принадлежность (Blood group AB0, Rh-factor)
- Протромбиновый комплекс (протромбиновый индекс по Квику, Международной нормализованное отношение, протромбиновое время)
- Определение активированного частичного тромбопластинового времени
- Тромбиновое время
- Диагностика инвазивного аспергиллёза. Определение антигенов аспергилл; галактоманнан (Aspergillus Ag)

- Госпитальный скрининг (5 тестов): HBsAg, Anti-HBcor, определение суммарных антител к вирусу гепатита С, суммарных антител к *Treponema pallidum*, определение комплекса антиген/антитело к ВИЧ-1/2
- Выявление ДНК вируса гепатита В (HBV) методом ПЦР (количественное)
- Выявление РНК вируса гепатита С (HCV) методом ПЦР (количественное)
- Общеклиническое исследование мочи (определение физических свойств, химического состава, микроскопического изучения осадка)
- Подсчет лейкоцитарной формулы (дифференцированный подсчет лейкоцитов на окрашенном мазке капиллярной / венозной крови)
- Определение антител класса IgG к цитомегаловирусу (CMV, ЦМВ) (количественное)
- Определение антител класса IgM к цитомегаловирусу (CMV, ЦМВ)
- Определение антител класса IgG к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (EBV, ВЭБ) (количественное)
- Определение антител класса IgM к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (EBV, ВЭБ)
- Определение антител класса IgG к вирусу ветряной оспы (варицелла-зостер, varicella zoster, VZV); (количественное)
- Определение антител класса IgM к вирусу ветряной оспы (варицелла-зостер, varicella zoster, VZV)
- Определение антител класса IgG к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа (herpes simplex, HSV1,2) (количественное)
- Определение антител класса IgM к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа (herpes simplex, HSV1,2) (количественное)
- Определение антител класса IgG к токсоплазме (*Toxoplasma gondii*) (количественное)
- Определение антител класса IgM к токсоплазме (*Toxoplasma gondii*)

Инструментальные методы, применяемые при обследовании донора перед ТГСК:

- Рентгенография грудной клетки (2 проекции)
- УЗИ почек, надпочечников, мочевого пузыря, забрюшинного пространства
- УЗИ органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка)
- Электрокардиография в покое (ЭКГП)

- Суточное мониторирование артериального давления
- УЗИ вен шеи (с доплерографией); (экстракраниальных отделов брахиоцефальных вен с цветовым картированием кровотока)
- Эхокардиография
- УЗИ нижней полой вены и вен портальной системы печени (с доплерографией)
- Анестезиологическое пособие при операциях 1 степени риска под наркозом до 1 часа
- Наблюдение за пациентом в палате пробуждения после диагностических исследований и манипуляций, при использовании анестезиологических пособий

6. Заготовка трансплантата [53]

Заготовка и обработка трансплантата ГСК включают мероприятия по извлечению ГСК донора и их последующую обработку, направленную на формирование оптимальных функциональных характеристик трансплантата. Этапами заготовки трансплантата являются:

- Подготовка донора
- Заготовка трансплантата
- Обработка трансплантата
- Контроль качества трансплантата
- Транспортировка и хранение трансплантата (при разобщении места и времени заготовки трансплантата и инфузии трансплантата)

Подготовка донора

Подготовка донора зависит от метода заготовки трансплантата и, соответственно, от избранного источника ГСК (КМ или СКПК).

При использовании в качестве источника ГСК костного мозга подготовка донора включает:

- Предоперационное обследование
- Обеспечение сосудистого доступа

При использовании в качестве источника ГСК подготовка донора включает:

- Фармакологическую мобилизацию ГСК в сосудистое русло. Целью фармакологической мобилизации ГСК является временное перемещение ГСК

костного мозга в сосудистое русло с целью обеспечения возможности заготовки необходимого количества ГСК.

- Обеспечение сосудистого доступа

Заготовка трансплантата

Заготовка донорского КМ [54]

Заготовка донорского КМ выполняется в условиях операционного блока под общей или эпидуральной анестезией. Технически заготовка КМ представляет собой последовательные пункции в области верхней задней подвздошной ости и подвздошного гребня и аспирацию КМ. Целевой объем донорского КМ составляет 20 мл/кг массы тела реципиента и не должен превышать 20 мл/кг массы тела донора. Аспирированный КМ переносится в гепаринизированную емкость (пакет).

Медикаменты и средства медицинского применения, необходимые для заготовки КМ донора:

- Гелофузин
- Стерофундин
- Пропофол
- Рокуроний
- Сугаммадекс
- Севофлуран
- Трамадол
- Фентанил
- Рупивакаин
- Маркаин спинал
- Интубационная трубка
- Периферический венозный катетер
- Игла для аспирации костного мозга
- Шприц медицинский объем 10 мл, 5 мл, 2 мл
- Система для заготовки костного мозга (или система для забора компонентов крови)
- Система инфузионная
- NaCl 0.9%
- Гепарин
- ACD-A

- Шовный материал
- Скальпель
- Пластырная повязка
- Перчатки стерильные
- Антисептик для обработки операционного поля

Заготовка донорских СКПК [55]

Заготовка донорских СКПК выполняется в условиях отделения переливания крови или врачом-трансфузиологом отделения ТГСК. Технически заготовка донорских СКПК осуществляется методом аппаратного лейкоцитафереза на сепараторе клеток крови. Объем лейкоцитафереза определяется исходя из концентрации ГСК в крови в результате фармакологической мобилизации и составляет от 0.5 до 2 объемов циркулирующей крови (ОЦК).

Медикаменты и средства медицинского применения, необходимые для заготовки СКПК донора:

- Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
- Плериксафор
- Фистульные иглы 17G
- Пластиковый периферический катетер 16G
- центральный венозный катетер 7-12F
- Пластырь рулонный для фиксации
- Стерильная пластырная повязка – 1 шт
- Спиртовой антисептический раствор
- стерильные салфетки
- пластырь.
- Система Spectra Optia Collection Set (ref 10110, Terumo BCT) или Spectra Optia IDL Set (ref 10310, Terumo BCT)
- Физиологический раствор 500 мл
- АСД-А 500 мл
- Гепарин 5000
- Шприцы 10,0
- Шприцы 2,0 или 5,0

- Стерильные крышки для катетера
- Нестерильные перчатки
- Бинт
- Эритроцитарная масса
- Системы для трансфузий крови
- Дискофикс (трёхходовой коннектор)
- Пустой стерильный мешок для компонентов крови

Заготовка ПК [56]

Заготовка ПК выполняется в условиях родильного блока. Технически заготовка ПК осуществляется путем пункции пупочной вены пупочного канатика и сбора ПК в систему для заготовки (четырёхкамерный мешок с антикоагулянтом).

Обработка трансплантата ГСК [57]

Обработка трансплантата – набор технических манипуляций, направленных на изменение качественных и количественных параметров трансплантата ГСК с целью обеспечения оптимальных функциональных характеристик трансплантата с точки зрения эффективности и безопасности процедуры ТГСК. Обработка трансплантата выполняется на базе специализированной лаборатории в составе отделения переливания крови или отделения ТГСК. Основными типами обработки трансплантата являются [58]:

- Разделение трансплантата
- Редукция объема трансплантата
- Редукция (удаление) плазмы
- Редукция (удаление) эритроцитов
- Селекция ГСК (CD34 селекция)
- Избирательная деплеция лимфоцитов (ab T деплеция, CD19 деплеция, CD45RA деплеция)
- Криоконсервация и разморозка

Выбор метода (комбинации методов) обработки трансплантата определяется исходными характеристиками пары донор-реципиент, источником ГСК и технологической платформой ТГСК, реализуемой в трансплантационном центре.

Контроль качества трансплантата

Трансплантат ГСК представляет собой взвесь ядросодержащих клеток донора, обогащенных ГСК. Перед введением трансплантата ГСК реципиенту обязательно выполняется контроль качества трансплантата.

Обязательными параметрами трансплантата ГСК, подлежащими контролю и регистрации, являются:

- Объем трансплантата
- Концентрация и абсолютное содержание ядросодержащих клеток
- Концентрация и абсолютное содержание CD34+ клеток (фракция, обогащенная ГСК)

Дополнительными параметрами трансплантата ГСК, подлежащими контролю и регистрации, являются

- Концентрация и абсолютное содержание субпопуляций лейкоцитов (в зависимости от избранного метода обработки трансплантата)
- Жизнеспособность CD34+ клеток (фракция, обогащенная ГСК)

Транспортировка и хранение трансплантата ГСК

Транспортировка и хранение трансплантата ГСК (или его части) необходимы в ситуации разобщения процедур заготовки, обработки и введения трансплантата во времени и пространстве. Транспортировка трансплантата ГСК может осуществляться в нативном виде и после криоконсервации. Транспортировка нативного трансплантата осуществляется в температурном режиме от +3 до +8°C с соблюдением холодной цепи. Максимальный срок транспортировки и хранения (включая обработку) без криоконсервации составляет 72 часа от момента заготовки трансплантата ГСК. Транспортировка криоконсервированного трансплантата осуществляется в температурном режиме от -150 до -196°C с соблюдением холодной цепи.

7. Режим кондиционирования [59]

Режим кондиционирования представляет собой программу высокодозной химиотерапии +/- лучевой терапии, целью которой является эрадикация опухоли (лейкемии), гемопоэтической и иммунной системы реципиента, и создание, таким образом, условий, необходимых для приживания и функционирования донорского гемопоэза, формирования донорской иммунной системы и реакции трансплантат-против-лейкемии (РТПЛ). В состав режима кондиционирования включают химиопрепараты, обладающие выраженным иммуносупрессивным и/или миелосупрессивным эффектом. Набор

препаратов, дозы и последовательность введения химиопрепаратов в составе режима кондиционирования могут варьировать. Как правило, в режиме кондиционирования используют высокие дозы химиопрепаратов, ассоциированные с высоким риском развития дозо-зависимых побочных эффектов. Выбор режима кондиционирования определяется технологической платформой ТГСК, реализуемой в трансплантационном центре, исходными характеристиками пары донор-реципиент.

Медикаменты, используемые в составе режима кондиционирования при ПНГ (суммарная курсовая доза) [60]:

- Треосульфат, 30-36 г/м²
- Бусульфат, 4-8 мг/кг, пероральная форма
- Бусульфат 3-6мг/кг, внутривенная форма
- Флударабин, 120-160 мг/м²
- Тиотепа, 5-10 мг/кг
- Циклофосфамид, 60-120мг/кг
- Ритуксимаб, 100-200 мг/м²
- Тотальное облучение тела 2-6 Грей

8. Введение в РТПХ [61]

Реакция трансплантат-против-хозяина (РТПХ) – ключевое иммунологическое осложнение ТГСК. РТПХ – иммунопатологический процесс, в основе которого лежит распознавание донорскими иммунокомпетентными клетками антигенных различий между донором и реципиентом, формирование иммунного ответа и воспалительное повреждение органов и тканей реципиента. Выделяют 4 категории РТПХ 1) классическая острая РТПХ (оРТПХ); 2) поздняя острая РТПХ; 3) «синдром перекреста» острой и хронической РТПХ; 4) хроническая РТПХ (хРТПХ). Согласно Консенсусу ВОЗ две последние категории формируют широкую категорию хронической РТПХ.

- 1) Классическая оРТПХ: клинический синдром, развивающийся в интервале до 100 дня после ТГСК или инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ). В основе – острое воспалительное повреждение органов и их дисфункция. Классические органы-мишени: кожа, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), печень. Поражение кожи проявляется пятнисто-папулезной сыпью, эпидермолизом. Поражение ЖКТ –

диарея, тошнота, рвота, гемоколит, илеус. Поражение печени – гепатит с преобладанием холестаза.

- 2) Поздняя оРТПХ: типичные клинические проявления оРТПХ, развившиеся после дня 100 после ТГСК или инфузии донорских лимфоцитов (ИДЛ). Часто наблюдается при отмене иммуносупрессивной терапии.
- 3) «Синдром перекреста» оРТПХ и хРТПХ: сочетание типичных клинических проявлений оРТПХ и хРТПХ, независимо от срока развития.
- 4) хРТПХ: хроническое иммуно-опосредованное повреждение органов и тканей, в основе которого лежит нарушение формирования иммунологической толерантности. Гистопатологически характерен исход в фиброз.

К основным факторам риска развития РТПХ относятся: различия в HLA-совместимости донора и реципиента (при классическом подходе к профилактике РТПХ), донор женского пола у реципиента мужского пола, использование СКПК в качестве источника трансплантата, аллоиммунизация донора (беременности, гемотрансфузии в анамнезе), предлеченность пациента, миелоаблативное кондиционирование, наличие цитомегаловирусной инфекции.

9. Профилактика РТПХ

Целью профилактики РТПХ является предотвращение развития РТПХ в целом и в особенности тяжелых, угрожающих жизни и инвалидизирующих форм РТПХ. Профилактика РТПХ может быть основана на целенаправленном удалении эффекторов РТПХ из трансплантата ГСК *ex vivo* (см. раздел Заготовка трансплантата) и на фармакологическом воздействии на реципиента. Список препаратов, применяющихся в профилактике РТПХ представлен ниже [62]. Препараты группируют в схемы профилактики РТПХ, выбор схемы определяется риском развития РТПХ в паре донор-реципиент и технологической платформой ТГСК, реализуемой в трансплантационном центре.

- Циклоспорин А, 1-3 мг/кг
- Метотрексат, 5-15 мг/м²
- Такролимус, 0,01-0,04 мг/кг
- Мофетила микофенолят, 30-45 мг/м²
- Циклофосфамид, 25-50 мг/кг
- Анти-тимоцитарный глобулин, кроличий 2,5-10 мг/кг
- Анти-тимоцитарный глобулин, лошадиный 10-30 мг/кг

- Бортезомиб, 1,3 мг/кг
- Абатацепт, 10 мг/кг
- Тоцилизумаб, 8 мг/кг
- сиролимус 1мг/м²
- эверолимус 1,6мг/м²
- Ритуксимаб, 200 мг/м²

10. Приживление трансплантата (миелореконституция) [4]

Первый этап оценки эффективности ТГСК – достижение приживления трансплантата. К критериями приживления трансплантата относятся: достижение концентрации лейкоцитов более 1 тыс. в мкл., нейтрофилов более 0.5 тыс. в мкл. и тромбоцитов выше 20 тыс. в мкл. в течение 3 последовательных дней. Дополнительным критерием приживления является наличие донорского химеризма в костном мозге. Первичное неприживления можно констатировать при отсутствии критериев приживления в течении 30 дней, однако, использование ряда трансплантационных технологий (например посттрансплантационный циклофосфан или трансплантация 2 доз пуповинной крови) приживление может наступать и в более поздние сроки. Оппортунистические вирусные инфекции также могут задерживать приживление трансплантата.

11. Диагностика и терапия острой РТПХ [63]

Диагностика оРТПХ основана на наблюдении и фиксации характерных клинических проявлений и симптомов у реципиента после инфузии трансплантата ГСК. Для верификации клинического диагноза оРТПХ необходимо выполнение биопсии вовлеченного органа и гистологического исследования. Тяжесть оРТПХ оценивается в соответствии международной шкалой, приведенной в таблицах 1, 2 [63].

Таблица 1. Клиническое стадирование острой РТПХ (тяжесть органного поражения) [63]			
Степень	Кожа	Печень	Кишечник
+ (I)	Макуло-папулезная сыпь <25% поверхности тела	Билирубин, 2-3 мг/дл (34-50 мкмоль/л)	Диарея, 500-1000 мл/сутки (300-580 мл/м ² в сутки). *Диарея > 10-15 мл/кг/24 ч либо постоянная тошнота и «+» биопсия

++ (II)	Макуло-папулезная сыпь 25-50% поверхности тела	Билирубин, 3-6 мг/дл (51-102 мкмоль/л)	Диарея, 1000-1500 мл/сутки (580-880 мл/м ² в сутки). *Диарея > 16-20 мл/кг/24 ч
+++ (III)	Генерализованная эритродерма	Билирубин, 6-15 мг/дл (102-255 мкмоль/л)	Диарея, >1500 мл/сутки (>880 мл/м ² в сутки)/ *Диарея > 21-25 мл/кг/24 ч
++++ (IV)	Десквамация и образование булл	Билирубин, >15 мг/дл (>255 мкмоль/л)	Сильная боль или илеус *Диарея > 26 мл/кг/24 ч * St Jude

Таблица 2. Клиническое стадирование острой РТПХ (общая стадия (grade) [63]

Стадия	Степень			Нарушение функции
	Кожа	Печень	Кишечник	
0 (отсутствует)	0	0	0	0
I (легкая)	+ до ++	0	0	0
II (умеренная)	+ до +++	+	+	+
III (выраженная)	++ до +++	++ до +++	++ до +++	++
IV (жизнеугрожающая)	++ до ++++	++ до ++++	++ до ++++	+++

При установлении клинического диагноза оРТПХ инициируется терапия, состав которой определяется тяжестью оРТПХ. Тяжесть оРТПХ и ответ на терапию первой линии определяют прогноз течения оРТПХ и выживаемости. При отсутствии ответа на терапию первой линии, принимают решение о назначении терапии второй и последующих линий.

Методы клинической лабораторной диагностики, применяемые при диагностике и терапии РТПХ [63]:

- Клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитов (CBC+6 (5) DIFF))

- Биохимия крови (альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочеви́на, глюкоза, электролиты (K, Na, Mg, Ca), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза, панкреатическая амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности)
- Кислотно-основной гомеостаз (кислотно-щелочное состояние)
- Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови
- Иммуноглобулины сыворотки
- Мониторинг линейного химеризма
- Выявление ДНК вируса Эпштейна-Барр (ЭБВ, EBV) методом ПЦР
- Выявление ДНК цитомегаловируса (ЦМВ, CMV) методом ПЦР
- Выявление ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР
- Выявление ДНК аденовируса (ADV, adenovirus) методом ПЦР
- Микробиологическое исследование крови на стерильность (Флакон для гемокультивирования)
- Группа крови, резус принадлежность (Blood group AB0, Rh-factor)
- Антитела антиэритроцитарные аллоиммунные (скрининг); (непрямая проба Кумбса (НПК), аутоантитела/аллоантитела к эритроцитам, тепловые агглютинины, антитела к Rh-антигену)
- Антитела антиэритроцитарные аутоиммунные (прямая проба Кумбса, реакция Кумбса, аутоантитела/аллоантитела к эритроцитам)
- Совместимость эритрома́ссы индивидуальная (cross match test, кросс матч тест крови, индивидуальный подбор донора крови)
- Протромбиновый комплекс (протромбиновый индекс по Квику, Международной нормализованное отношение, протромбиновое время)
- Определение активированного частичного тромбопластинового времени
- Тромбиновое время
- Диагностика грибковых инфекций, в том числе, инвазивного аспергиллёза. Определение антигенов аспергилл; галактоманнан (Aspergillus Ag)
- Госпитальный скрининг (5 тестов): HBsAg, Anti-HBcor, определение суммарных антител к вирусу гепатита С, суммарных антител к Treponema pallidum, определение комплекса антиген/антитело к ВИЧ-1/2
- Выявление ДНК вируса гепатита В (HBV) методом ПЦР (количественное)

- Выявление РНК вируса гепатита С (НСV) методом ПЦР (количественное)
- Исследование кала на токсины А и В клостридии диффициле (*C. difficile*, клостридиальный токсин), ИФА (экспресс-метод)
- Микробиологическое исследование (посев) мазка со слизистых оболочек/поверхности кожи
- Общеклиническое исследование спинномозговой жидкости (ликвора). Исследование физических свойств, подсчет клеток, цитологическое исследование
- Общеклиническое исследование мочи (определение физических свойств, химического состава, микроскопического изучения осадка)
- Белок (в моче)
- Глюкоза (в моче, разовая порция)
- Креатинин (в моче)
- Магний (в моче)
- Микроальбумин (в моче)
- Мочевина (в моче)
- Микробиологическое исследование (посев) крови
- Микробиологическое исследование (посев) ликвора
- Микробиологическое исследование (посев) мочи
- Микробиологическое исследование (посев) на стерильность фрагментов медицинских устройств (ЦВК, имплант)
- Микробиологическое исследование (посев) биологических жидкостей (экссудатов, трансудатов)
- Микробиологическое исследование (посев) биоптата
- Микробиологическое исследование (посев) жидкости бронхоальвеолярного лаважа/мокроты
- Микробиологическое исследование (посев) раневого отделяемого
- Микробиологическое исследование (посев) кала
- Кальций (в моче)
- Оксалаты
- Фосфор (в моче)
- Электролиты в моче (K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Cl^-)
- Альфа-Амилаза панкреатическая (Р-изофермент амилазы)
- Осмоляльность мочи (разовая порция)

- Осмоляльность мочи (суточная моча)
- Тропонин ренальный
- Клиренс эндогенного креатинина (проба Реберга, скорость клубочковой фильтрации, GFR). (Моча+кровь)
- Сортировка клеточных линий методом проточной цитофлуориметрии
- Флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) (после гипотонической обработки клеток, на готовой суспензии клеток, на отпечатках и мазках) (1 ДНК-зонд)*
- Определение химерного транскрипта методом ПЦР
- Подсчет лейкоцитарной формулы (дифференцированный подсчет лейкоцитов на окрашенном мазке капиллярной / венозной крови)

Инструментальные методы и пособия, применяемые при диагностике и терапии

РТПХ [63]:

- Рентгенография грудной клетки (2 проекции)
- МСКТ органов брюшной полости с контрастом
- МСКТ придаточных пазух
- МСКТ грудной клетки
- МРТ головного мозга с контрастом под наркозом - 3Т (Тесла)
- УЗИ почек, надпочечников, мочевого пузыря, забрюшинного пространства
- УЗИ органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка)
- Электрокардиография в покое (ЭКГП), дети 1-18 лет
- Суточное мониторирование артериального давления
- Спирометрия с бронхолитиком (дети <8 лет)
- Спирометрия с бронхолитиком (дети 8-18 лет)
- Исследование силы дыхательных мышц (дети)
- Исследование диффузионной способности легких (дети >10 лет)
- УЗИ вен шеи (с доплерографией); (экстракраниальных отделов брахиоцефальных вен с цветовым картированием кровотока)
- Эхокардиография в динамике (предоставляется пациентам, находящимся в стационаре)
- УЗИ нижней полой вены и вен портальной системы печени (с доплерографией)
- Пункция костного мозга (костномозговая пункция, КМП)

- Пункция спинномозгового канала (люмбальная пункция, ЛП)
- Анестезиологическое пособие при операциях 1 степени риска под наркозом до 1 часа
- Наблюдение за пациентом в палате пробуждения после диагностических исследований и манипуляций, при использовании анестезиологических пособий
- Эзофагогастродуоденоскопия диагностическая (ФГДС, ЭГДС, гастроскопия)
- Колоноскопия (диагностическая)
- Биопсия эндоскопическая для гистологического исследования (до 10 фрагментов)*
- Биопсия образования кожи (поверхностного)
- Тотальное лимфоидное облучение
- Бронхофиброскопия диагностическая**
- Компьютерная ЭЭГ с видеомониторингом бодрствования до 30 минут
- Компьютерная ЭЭГ с видеомониторингом в состоянии дневного сна

Медикаменты, используемые в терапии РТПХ (суточная доза) [63–65]:

- Метилпреднизолон, 1-30 мг/кг
- Преднизолон, 1-2 мг/кг
- Анти-тимоцитарный глобулин, кроличий, 1-2 мг/кг
- Анти-тимоцитарный глобулин, лошадиный, 5-10 мг/кг
- Циклоспорин А, 1-3 мг/кг
- Метотрексат, 5-15 мг/м²
- Такролимус, 0,03 мг/кг
- Мофетила микофенолят, 30-60 мг/м²
- Циклофосфамид, 25-50 мг/кг
- Алемтузумаб, 0,1 мг/кг
- Ибрутиниб, 140-420 мг
- Руксолитиниб, 5-30 мг/м²
- Этанерцепт, 0,4-0,8 мг/кг
- Бортезомиб, 1,3 мг/кг
- Абатацепт, 10 мг/кг
- Тоцилизумаб, 8 мг/кг
- сиролимус 1мг/м²
- эверолимус 1,6мг/м²

- Инфликсимаб, 5 мг/кг
- Ведолизумаб, 150-200 мг/м²
- Ритуксимаб, 375 мг/м²
- Экстракорпоральный фотоферез
- Пирфенидон, 300-2400мг
- Топические стероиды
- Топические ингибиторы кальциневрина
- Мезенхимальные стромальные клетки
- Иматиниб, 300 мг/м²

12. Диагностика и терапия хронической РТПХ [66]

Диагноз хронической РТПХ устанавливается при выявлении одной диагностической манифестации либо одного отличительного проявления с подтверждением биопсией, лабораторными тестами или рентгенологическим исследованием (табл. 3).

ОРГАН ИЛИ ЛОКАЛИЗАЦИ Я	Диагностические (достаточные для постановки диагноза хронической РТПХ)	Отличительные (наблюдаемые при хронической РТПХ, но недостаточные для постановки диагноза)	Другие проявления	Общие (для острой и хронической РТПХ)
Кожа	- пойкилодерма - лихеноиды - склеротические изменения - кольцевидная склеродермия - склерозированн ые лихеноиды	- депигментация - папулосквамозные поражения	- нарушение потоотделения - ихтиоз - кератоз - гипопигментация - гиперпигментация	- эритема - макуло- папулезная сыпь - зуд
Ногти		- дистрофия		

		<ul style="list-style-type: none"> - вертикальная исчерченность - лизис ногтевых пластинок - птеригиум ногтя (гипертрофия эпонихия) - симметричная потеря ногтевых пластинок 		
Волосной покров		<ul style="list-style-type: none"> - возобновление алопеции с/без рубцеванием (после восстановления роста волос после химиотерапии) - потеря волос на теле - шелушение, папуло-сквамозные участки 	<ul style="list-style-type: none"> - истончение волос, обычно очаговое, жесткие и тусклые волосы (не связано с эндокринными и иными нарушениями), - преждевременное е поседение волос 	
Ротовая полость	- лихеноидные проявления	<ul style="list-style-type: none"> - ксеростомия - мукоцеле - атрофия слизистой - псевдомембраны - язвенное поражение 		<ul style="list-style-type: none"> - гингивит - мукозит - эритема - боль
Глаза		<ul style="list-style-type: none"> - сухость, зуд, боли в глазах - рубцующий конъюнктивит 	<ul style="list-style-type: none"> - фотофобия - периорбитальна я 	

		- сухой кератоконъюнктивит - точечная кератопатия	гиперпигментация - блефарит (эритема и отек век)	
Гениталии	- лихеноиды - рубцевание и стеноз влагалища, фимоз или стеноз уретры	- эрозии - трещины - язвы		
ЖКТ	- пищеводные спайки - стриктуры или стеноз верхней и средней третей пищевода		- экзокринная панкреатическая недостаточность	- анорексия - тошнота - рвота - диарея - потеря веса - нарушение развития у детей
Печень				- общий билирубин, ЩФ ¹ в 2 р > нормы - АЛТ ² или АСТ ³ в 2 раза > нормы
Легкие	- облитерирующий бронхолит, подтвержденный биопсией - синдром облитерирующего бронхолита	- облитерирующий бронхолит, подтвержденный радиологически и тестами – воздушные ловушки или бронхоэктазы	- облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией - рестриктивная болезнь легких	

Мышцы, фасции, суставы	- фасциит - тугоподвижность суставов или контрактуры вследствие склероза	- миозит или полимиозит (проксимальная мышечная слабость; миалгии нехарактерны)	- отек - судороги в мышцах - артралгия или артрит	
Гемопоз и иммунные нарушения			- тромбоцитопения - эозинофилия - лимфопения - гипо- или гипергаммаглобулинемия - аутоантитела (АИГА ⁴ , ИТП ⁵) - феномен Рейно	
Другие			- выпоты в перикард или плевральную полость - асцит - периферическая нейропатия - нефротический синдром - миастения gravis - нарушения сердечной сократимости или кардиомиопатии	

Тяжесть хРТПХ определяется на основании числа пораженных органов и степени выраженности нарушения функции пораженного органа (см. табл. 4) [68].

- Незначительная (mild) хРТПХ – вовлечение 1-2 органов или локализаций (кроме легких), без клинически значимого функционального нарушения (максимально 1 балл во всех пораженных органах)
- Умеренная (moderate) хРТПХ – вовлечение по меньшей мере одного органа или участка с клинически значимой, но не обширной дисфункцией (максимально 2 балла), либо 3-х и более органов без нарушения клинической функции (максимально 1 балл в каждом органе), либо поражение легких не более 1 балла.
- Тяжелая (severe) хРТПХ – значительная дисфункция (3 балла в каждом органе), либо поражение легких (2 балла и более).

Таблица 4 - Балльная оценка проявлений хронической РТПХ [68]				
Орган	Балл 0	Балл 1	Балл 2	Балл 3
ШКАЛЫ:				
Индекс Карновского (ИК) Индекс Ланского (ИЛ)	отсутствие симптомов или полная активность (ECOG* 0; ИК или ИЛ 100%)	симптоматика, амбулаторное наблюдение, ограничение физической активности (ECOG 1, ИК или ИЛ 80-90%)	симптоматика, амбулаторное наблюдение, способность к самообслуживанию, > 50% бодрствования вне постели (ECOG 2, ИК или ИЛ 60-70%)	симптоматика, ограничение самообслуживания, > 50% бодрствования в постельном режиме (ECOG 3-4, ИК или ИЛ < 60%)
Кожа <i>Клинические проявления:</i>	нет симптомов	< 18% ППТ с признаками заболевания но без склеротических изменений	19-50% ППТ или поверхностные склеротические изменения (не глубокие, возможность щипка)	> 50% ППТ или глубокие склеротические изменения или нарушение мобильности, язвенные поражения, или выраженный зуд
<ul style="list-style-type: none"> • пятнисто-папулезная сыпь • лихеноиды 				

Таблица 4 - Балльная оценка проявлений хронической РТПХ [68]

<i>Орган</i>	<i>Балл 0</i>	<i>Балл 1</i>	<i>Балл 2</i>	<i>Балл 3</i>
<ul style="list-style-type: none"> • папуло-сквамозные участки, ихтиоз • гиперпигментация • гипопигментация • кератоз • эритема • эритродермия • пойкилодерма • склеротические изменения • зуд • повреждение волос • нарушение структуры ногтей <p>ППТ - % вовлеченной площади</p>				
<p>ПОЛОСТЬ РТА</p> <ul style="list-style-type: none"> • Лейкоплакии 	нет симптомов	незначительные симптомы с признаками заболевания но без	умеренные проявления с признаками заболевания и с частичным	выраженные симптомы с признаками заболевания и выраженным

Таблица 4 - Балльная оценка проявлений хронической РТПХ [68]				
<i>Орган</i>	<i>Балл 0</i>	<i>Балл 1</i>	<i>Балл 2</i>	<i>Балл 3</i>
		значительного ограничения перорального приема пищи	ограничением перорального приема	ограничением перорального приема
ГЛАЗА <ul style="list-style-type: none"> • Сухой кератоконъюнктивит (подтвержден офтальмологом) • Тест Ширмера (мм) 	нет симптомов	легкая сухость, без нарушения ежедневной активности (ЕДА) (капли ≤ 3 х раз в день) или асимптоматическое течение сухого кератоконъюнктивита	умеренная сухость с частичным нарушением ЕДА (капли > 3 х раз в день), без нарушения зрения	выраженная сухость со значительным нарушением ЕДА (специальные гели для обезболивания) или неспособность работать вследствие поражения глаз либо потеря зрения вследствие сухого кератоконъюнктивита
ЖКТ <ul style="list-style-type: none"> • стриктуры пищевода • дисфагия • анорексия • тошнота • рвота • диарея • потеря веса ≥ 5% за 3 мес. 	нет симптомов	дисфагия, анорексия, тошнота, рвота, боли в животе или диарея без значительной потери веса (< 5%)	симптомы ассоциированы с незначительной либо умеренной потерей веса (5-15%)	симптомы ассоциированы со значительной потерей веса > 15%, требуют нутритивной поддержки для обеспечения основных энергетических затрат либо

Таблица 4 - Балльная оценка проявлений хронической РТПХ [68]				
<i>Орган</i>	<i>Балл 0</i>	<i>Балл 1</i>	<i>Балл 2</i>	<i>Балл 3</i>
• нарушение глотания				дилатации пищевода
ПЕЧЕНЬ	общий билирубин в норме, АЛТ или ЩФ < 3 х норм	общий билирубин в норме, АЛТ \geq 3-5 х норм, или ЩФ** \geq 3 х норм	общий билирубин повышен, но \leq 3 мг/дл, или АЛТ > – 5 норм	общий билирубин > 3 мг/дл
ЛЕГКИЕ***	нет симптомов ОВФ1 > 80% или LFS=2	незначительные симптомы (одышка при подъеме по лестнице) ОВФ1 60-79% или LFS 3-5	умеренные симптомы (одышка при ходьбе по плоскости) ОВФ1 40-59% или LFS 6-9	выраженные симптомы (одышка в покое; требующая O ₂) ОВФ1 \leq 39% или LFS 9-12
СУСТАВЫ И ФАСЦИИ Для оценки активности движений (АД) используется фотографическая шкала объема	нет симптомов	легкая тугоподвижность рук или ног, нормальная или несколько сниженная АД, не влияющая на ЕДА	тугоподвижность рук или ног либо контрактуры суставов, эритема вследствие фасциита, умеренное снижение АД и от незначительного	контрактуры со значительным снижением АД и выраженным ограничением ЕДА (невозможность обуться, завязать шнурки, застегнуть рубашку, одеться

Таблица 4 - Балльная оценка проявлений хронической РТПХ [68]				
Орган	Балл 0	Балл 1	Балл 2	Балл 3
движений в суставах (P-ROM)			до умеренного ограничения ЕДА	самостоятельно и т.д.)
ГЕНИТАЛИИ	нет	незначительны	умеренные	выраженные
Активная половая жизнь	симптомов	е проявления при осмотре, без влияния на коитус и минимальный дискомфорт при гинекологическом обследовании	проявления при осмотре, с незначительной диспареунией или дискомфортом при гинекологическом обследовании	симптомы (стриктуры, лабиаагглютинация с язвенным поражением) и сильная боль при коитусе либо невозможность влагалищной пенетрации

Примечания. –

** ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), шкала Европейской Кооперативной Группы Онкологов*

*** ЩФ может быть повышена у растущих детей, без отражения печеночной дисфункции*

**** Оценка легочной функции по шкале должна осуществляться с учетом клиники и функции внешнего дыхания. Lung Function Score (LFS) – наиболее распространенная шкала, отражающая глобальную оценку функции легких после установления диагноза облитерирующего бронхолита. Процент FEV1 и DLCO необходимо перевести в численную шкалу: > 80% = 1; 70-79% = 2; 60-69% = 3; 50-59% = 4; 40-49% = 5; < 40% = 6. LFS = FEV1 + DLCO, в норме 2-12.*

Сокращения: ИК – индекс Карновского, ИЛ – индекс Ланского, ППТ – площадь поверхности тела, ЕДА – ежедневная активность, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЩФ – щелочная фосфатаза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, LFS – lung function score: оценка функции легких, ОБФ1 – объем формированного выдоха за 1 сек, DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода, АД – активность движений, P-ROM – photographic range of motions, фотографическая шкала движения в суставах

С целью своевременной постановки диагноза и раннего начала терапии, предупреждения развития жизнеугрожающих состояний и инвалидизации, необходимо проведение систематической и тщательной оценки органов и систем пациентов. Это также помогает оценивать ответ на терапию и определять дальнейшую стратегию лечения. Частота систематической оценки вовлеченности органов и тяжести хРТПХ составляет 1 раз в 4 недели.

Терапия хРТПХ основана на фармакологической иммуносупрессии. Целью терапии является восстановление функции пораженных органов, предотвращение или минимизация инвалидизации, восстановление качества жизни. Базовым препаратом является преднизолон в дозе 1 мг/кг/сутки (или метилпреднизолон в эквивалентной дозе). Подход к дополнительной лекарственной терапии и терапии второй линии определяется тяжестью процесса, набором вовлеченных органов, базовой иммуносупрессивной терапией на момент манифестации хРТПХ.

13. Профилактика и терапия инфекционных осложнений [69]

Вторичный иммунодефицит у реципиентов ТГСК формируется вследствие основного заболевания, базовой терапии, режима кондиционирования, режима профилактики и терапии РТПХ и собственно РТПХ. Иммунодефицит носит комбинированный характер и включает нарушения всех основных компонентов иммунной защиты: 1) нарушение барьерной функции кожи и слизистых; 2) нарушение нормальной микробиоты с потерей колонизационной резистентности; 3) гранулоцитопения; 4) моноцитопения; 5) гуморальный иммунодефицит; 6) клеточный иммунодефицит; Характер иммунодефицита и его тяжесть варьирует на разных этапах ТГСК. В первые 30 дней (до приживления и ранние сроки после приживления) доминирует гранулоцитопения и нарушение барьерной функции кожи и слизистых. Между 30 и 100 днем доминирует клеточный иммунодефицит. После 100 дней сохраняется гуморальный иммунодефицит, а выраженность клеточного варьирует в зависимости от объема иммуносупрессивной терапии. Характер иммунодефицита определяет предрасположенность к развитию определенного типа инфекций и диктует набор мер по профилактике и терапии инфекционных осложнений в соответствии с периодом после ТГСК.

Методы клинической лабораторной диагностики, применяемые при диагностике инфекционных осложнений ТГСК у пациентов детского возраста:

- Клинический анализ крови с дифференциальным подсчетом лейкоцитов (CBC+6 (5) DIFF))
- Биохимия крови (альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочеви́на, глюкоза, электролиты (K, Na)), аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза, панкреатическая амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности)
- Кислотно-основной гомеостаз (кислотно-щелочное состояние)
- Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови
- Иммуноглобулины сыворотки
- Мониторинг линейного химеризма
- Выявление ДНК вируса Эпштейна-Барр (ЭБВ, EBV) методом ПЦР
- Выявление ДНК цитомегаловируса (ЦМВ, CMV) методом ПЦР
- Выявление ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР
- Выявление ДНК аденовируса (ADV, adenovirus) методом ПЦР
- Микробиологическое исследование крови на стерильность (Флакон для гемокультивирования)
- Группа крови, резус принадлежность (Blood group AB0, Rh-factor)
- Антитела антиэритроцитарные аллоиммунные (скрининг); (непрямая проба Кумбса (НПК), аутоантитела/аллоантитела к эритроцитам, тепловые агглютинины, антитела к Rh-антигену)
- Антитела антиэритроцитарные аутоиммунные (прямая проба Кумбса, реакция Кумбса, аутоантитела/аллоантитела к эритроцитам)
- Совместимость эритрома́ссы индивидуальная (cross much test, кросс матч тест крови, индивидуальный подбор донора крови)
- Протромбиновый комплекс (протромбиновый индекс по Квику, Международной нормализованное отношение, протромбиновое время)
- Определение активированного частичного тромбопластинового времени
- Тромбиновое время
- Диагностика грибковых инфекций, в том числе инвазивного аспергиллёза. Определение антигенов аспергилл; галактоманнан (Aspergillus Ag)
- Госпитальный скрининг (5 тестов): HBsAg, Anti-HBcor, определение суммарных антител к вирусу гепатита С, суммарных антител к *Treponema pallidum*, определение комплекса антиген/антитело к ВИЧ-1/2

- Выявление ДНК вируса гепатита В (HBV) методом ПЦР (количественное)
- Выявление РНК вируса гепатита С (HCV) методом ПЦР (количественное)
- Исследование кала на токсины А и В клостридии диффициле (*C. difficile*, клостридиальный токсин), ИФА (экспресс-метод)
- Микробиологическое исследование (посев) мазка со слизистых оболочек/поверхности кожи
- Общеклиническое исследование спинномозговой жидкости (ликвора).
Исследование физических свойств, подсчет клеток, цитологическое исследование
- Общеклиническое исследование мочи (определение физических свойств, химического состава, микроскопического изучения осадка)
- Белок (в моче)
- Глюкоза (в моче, разовая порция)
- Креатинин (в моче)
- Магний (в моче)
- Микроальбумин (в моче)
- Мочевина (в моче)
- Микробиологическое исследование (посев) крови
- Микробиологическое исследование (посев) ликвора
- Микробиологическое исследование (посев) мочи
- Микробиологическое исследование (посев) на стерильность фрагментов медицинских устройств (ЦВК, имплант)
- Микробиологическое исследование (посев) биологических жидкостей (экссудатов, трансудатов)
- Микробиологическое исследование (посев) биоптата
- Микробиологическое исследование (посев) жидкости бронхоальвеолярного лаважа/мокроты
- Микробиологическое исследование (посев) раневого отделяемого
- Кальций (в моче)
- Оксалаты
- Фосфор (в моче)
- Электролиты в моче (K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Cl^-)
- альфа-Амилаза панкреатическая (Р-изофермент амилазы) (в моче)
- Осмоляльность мочи (разовая порция)

- Осмоляльность мочи (суточная моча)
- Тропонин ренальный
- Клиренс эндогенного креатинина (проба Реберга, скорость клубочковой фильтрации, GFR). (Моча+кровь)
- Сортировка клеточных линий методом проточной цитофлуориметрии
- Флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) (после гипотонической обработки клеток, на готовой суспензии клеток, на отпечатках и мазках) (1 ДНК-зонд)*
- Определение химерного транскрипта методом ПЦР
- Подсчет лейкоцитарной формулы (дифференцированный подсчет лейкоцитов на окрашенном мазке капиллярной / венозной крови)

Инструментальные методы, применяемые при диагностике инфекционных осложнений ТГСК в когорте пациентов детского возраста:

- Рентгенография грудной клетки (2 проекции)
- МСКТ органов брюшной полости с контрастом
- МСКТ придаточных пазух
- МСКТ грудной клетки
- МРТ головного мозга с контрастом под наркозом - 3Т (Тесла)
- УЗИ почек, надпочечников, мочевого пузыря, забрюшинного пространства
- УЗИ органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка)
- УЗИ вен шеи (с доплерографией); (экстракраниальных отделов брахиоцефальных вен с цветовым картированием кровотока)
- Эхокардиография в динамике (предоставляется пациентам, находящимся в стационаре)
- УЗИ нижней полой вены и вен портальной системы печени (с доплерографией)
- Пункция костного мозга (костномозговая пункция, КМП)
- Пункция спинномозгового канала (люмбальная пункция, ЛП)
- Анестезиологическое пособие при операциях 1 степени риска под наркозом до 1 часа
- Эзофагогастродуоденоскопия диагностическая (ФГДС, ЭГДС, гастроскопия)
- Колоноскопия (диагностическая)
- Биопсия эндоскопическая для гистологического исследования (до 10 фрагментов)*

- Биопсия образования кожи (поверхностного)
- Бронхофиброскопия диагностическая**

а. Бактериальные инфекции [70]

Основными факторами риска развития бактериальных инфекций у реципиентов ТГСК на ранних сроках являются гранулоцитопения, использование центральных венозных катетеров, мукозит, дерматит, предрасполагающая колонизация мультирезистентными патогенами, рефрактерное течение основного заболевания. Бактериальные инфекции на ранних сроках вызываются Грам-положительными кокки и Грам-отрицательными палочками. На поздних сроках основным фактором риска становится дефицит гуморального звена иммунитета и гипоспления, предрасполагающие к инфекциям инкапсулированными микроорганизмами (пневмококк, гемофильная палочка, менингококк). Основными типами бактериальных инфекций после ТГСК являются пневмония, синуситы, проктиты, инфекции мягких тканей и бактериемия/сепсис.

Профилактика бактериальных инфекций включает санитарно-эпидемические меры: контроль доступа, обработка рук персонала и ухаживающего члена семьи, микробиологическая безопасность продуктов питания и воды. Фармакологическая профилактика бактериальных инфекций возможна в соответствии с политикой инфекционного контроля в стационаре.

Диагностика бактериальных инфекций включает клиническую, инструментальную и лабораторную диагностику.

Терапия бактериальных инфекций у реципиентов ТГСК проводится по принципу эмпирической терапии с последующей коррекцией в соответствии с результатами микробиологического исследования и этапной эскалацией или дезэскалацией в зависимости от динамики течения инфекционного процесса.

Медикаменты, применяемые для профилактики и терапии бактериальных инфекций после ТГСК у пациентов детского возраста (суточная доза) [70]

- Пиперациллин/тазобактам 300 мг/кг
- Цефепим, 150 мг/кг
- Меропенем, 60-120 мг/кг
- Имипенем, 60-100 мг/кг
- Дорипенем, 50 мг/кг
- Амикацин, 5мг/кг

- Ванкомицин 40-100 мг/кг
- Линезолид 20-30 мг/кг
- Цефтазидив+авибактам от 3мес. до 18 лет 187,5 мг/кг – 2,5г; до 3мес. 150 мг/кг
- Азтреонам, 90-120 мг/кг
- Даптомицин, 10 мг/кг
- Колистин 40-60 тыс. МЕ/кг
- Тайгециклин 2-2.4 мг/кг
- Ципрофлоксацин, 30 мг/кг
- Левофлоксацин, 10-20 мг/кг
- Метронидазол, 15-50 мг/кг
- Триметоприм/сульфаметоксазол, 15-20 мг/кг (по триметоприму)
- Колистин, 2.5-5 мг/кг
- Цефтазидим/авибактам, 120-150 мг/кг
- Цефтолозан/тазобактам, 4.5-9 г
- Диоксидин,
- Рифаксимин, 15-30 мг/кг
- Изониазид, 10-15 мг/кг
- Этамбутол, 20 мг/кг
- Рифампицин, 10-20 мг/кг
- Азитромицин, 5-10 мг/кг

в. Вирусные инфекции [71]

Основными факторами риска развития вирусных инфекций у реципиентов ТГСК являются лимфопения, клеточный иммунодефицит, течение РТПХ, терапия кортикостероидами, терапия лимфодеплетирующими моноклональными и поликлональными антителами, использование неродственных и частично совместимых доноров, наличие персистирующей вирусной инфекции у пациента и/или донора до ТГСК, ex vivo Т деплеция, рефрактерное течение основного заболевания. Основными вирусными патогенами у реципиентов ТГСК являются цитомегаловирус (ЦМВ), Эпштейн-Барр вирус, Герпес вирус человека 6 типа, Вирус простого герпеса, вирус варицелла-зостер, парвовирус В19, аденовирус, респираторно-синтициальный вирус. Вирусные инфекции у реципиентов ТГСК могут протекать в типичной форме, однако характерно тяжелое течение и генерализация инфекции.

Профилактика вирусных инфекций включает санитарно-эпидемиологические меры: контроль доступа, обработка рук персонала и ухаживающего члена семьи, микробиологическая безопасность продуктов питания и воды, микробиологическая безопасность компонентов крови. Специфической мерой профилактики является выбор донора, соответствующего пациенту в части экспозиции к ключевым вирусным патогенам, и выбор технологии ТГСК с минимизацией объема и длительности фармакологической иммуносупрессии после ТГСК. Фармакологическая профилактика вирусных инфекций проводится в отношении вирусов семейства герпес в соответствии с индивидуальным риском развития инфекции соответствующим представителем группы.

Диагностика вирусных инфекций включает клиническую, инструментальную и лабораторную диагностику.

Терапия вирусных инфекций у реципиентов ТГСК проводится по принципу упреждающей терапии и эмпирической терапии с последующей коррекцией в соответствии с результатами микробиологического исследования и этапной эскалацией или дезэскалацией в зависимости от динамики течения инфекционного процесса. Упреждающая терапия является стандартом для контроля ЦМВ инфекции и включает еженедельный количественный мониторинг вирусной нагрузки в крови пациента и назначение противовирусной терапии при превышении пороговых значений. Аналогичная тактика применяется для ЭБВ, аденовируса и ГВЧ 6 типа в группе высокого риска.

Медикаменты, применяемые для профилактики и терапии вирусных инфекций после ТГСК у пациентов детского возраста (средняя суточная доза)

- Ацикловир, 1500 мг/м²
- Валацикловир, 20-40 мг/кг
- Ганцикловир, 10 мг/кг
- Валганцикловир, 20-40 мг/кг
- Сидофовир, 5 мг/кг
- Фоскарнет, 60-180 мг/кг
- Паливизумаб, 15 мг/кг
- Летермовир, 200-300 мг/м²
- Лефлунамид 40 мг
- Иммуноглобулин человека нормальный 0,4-2 г/кг

с. Грибковые инфекции [72,73]

Основными факторами риска развития вирусных инфекций у реципиентов ТГСК являются гранулоцитопения, лимфопения, клеточный иммунодефицит, течение РТПХ, терапия кортикостероидами, терапия лимфодеплетирующими моноклональными и поликлональными антителами, использование неродственных и частично совместимых доноров, наличие колонизации слизистых дрожжевыми грибами, инвазивная грибковая инфекции у пациента до ТГСК, ex vivo Т деплеция, рефрактерное течение основного заболевания. Основными грибковыми патогенами у реципиентов ТГСК являются грибы рода *Candida*, рода *Aspergillus* и Зигомицеты. Грибковые инфекции у реципиентов ТГСК могут протекать в виде поверхностного микоза, однако характерно тяжелое течение, инвазивный рост и генерализация инфекции.

Профилактика грибковых инфекций включает санитарно-эпидемические меры: контроль качества воздуха, контроль доступа, обработка рук персонала и ухаживающего члена семьи, микробиологическая безопасность продуктов питания и воды. Специфической мерой профилактики является выбор технологии ТГСК с минимизацией объема и длительности фармакологической иммуносупрессии после ТГСК. Фармакологическая профилактика грибковых инфекций проводится в соответствии с индивидуальным риском развития инфекции в конкретный период после ТГСК.

Диагностика грибковых инфекций включает клиническую, инструментальную и лабораторную диагностику. В зависимости от локальной эпидемиологии грибковых инфекций может использоваться мониторинг биомаркеров грибковых инфекций и упреждающая тактика терапии.

Терапия грибковых инфекций у реципиентов ТГСК проводится по принципу упреждающей терапии и эмпирической терапии с последующей коррекцией в соответствии с результатами микробиологического исследования и этапной эскалацией или дезэскалацией в зависимости от динамики течения инфекционного процесса.

Медикаменты, применяемые для профилактики и терапии грибковых инфекций после ТГСК у пациентов детского возраста (средняя суточная доза)

- Флуконазол, 6-12 мг/кг
- Вориконазол, 12-70 мг/кг (контроль фармакокинетики)
- Позаконазол, 10-20 мг/кг
- Изавуконазол, 3-12 мг/кг
- Микафунгин, 2-3 мг/кг
- Каспофунгин, 50-70 мг/м²

- Анидулафунгин, 1.5-3 мг/кг
- Амфотерицин В (липидный комплекс или липосомальный), 3-6 мг/кг
- Триметоприм/сульфамтоксазол, 5-20 мг/кг по триметоприму

14. Профилактика и терапия специфических (органных) осложнений

а. Геморрагический цистит [74]

Геморрагический цистит – специфическое осложнение ТГСК, развивающееся вследствие повреждения слизистой мочевого пузыря препаратами, применяемыми в составе кондиционирования и/или инфекционного процесса. Наибольший риск развития раннего гемооррагического цистита характерен для режимов кондиционирования, включающих высокие дозы циклофосфида, бусульфана и тотального облучения тела. Поздний геморрагический цистит ассоциирован с инфекцией полиомавирусом ВК, некоторыми серотипами аденовируса и, реже, цитомегаловирусом. Определенную роль в развитии геморрагического цистита играет РТПХ. Клинически геморрагический цистит проявляется дизурией, гематурией (от микрогематурии до массивного кровотечения обтурации уретры сгустками). Профилактика геморрагического цистита включает выбор режима кондиционирования с минимизацией экспозиции к высоким дозам циклофосфида, режим гиперинфузии во время терапии циклофосфидом, системное введение уромитексана. Терапия раннего геморрагического цистита включает инфузию, форсированный диурез, системную гемостатическую терапию, локальный гемостаз. Терапия позднего геморрагического цистита включает инфузию, форсированный диурез, системную гемостатическую терапию, локальный гемостаз, проинвовирусную терапию.

б. Вено-окклюзионная болезнь печени (синдром обструкции синусоидов) [75,76]

Вено-окклюзионная болезнь печени – специфическое осложнение ТГСК, обусловленное повреждением эндотелия синусоидов портальной системы, развитием микротромбоза и окклюзии сосудов портальной системы, с исходом в портальную гипертензию и печеночную недостаточность. Факторами риска веноокклюзивной болезни (ВОБ) печени являются миелоаблативные режимы кондиционирования с использованием таких препаратов, как бусульфан, циклофосфид или этопозид, а также применение тотального облучения тела. Вероятность развития данной патологии также увеличивают флударабин, сиролimus и ингибиторы кальциневрина. Кроме того, риском развития ВОБ являются предрасполагающие нарушения функции печени (цирроз, фиброз), гепатит С,

перегрузка печени железом (ферритин сыворотки >1000 нг/дл), применение препарата гемтузумаб озогамицин.

Диагноз ВОБ устанавливается на основании следующих критериев:

Наличие двух и более симптомов:

- Тромбоцитопения, рефрактерная к трансфузиям тромбоконцентрата
- Необъяснимая прибавка массы тела в течение 3 дней, несмотря на диуретическую терапию или увеличение массы тела >5% от исходного значения

- Гепатомегалия

- Асцит

- Повышение уровня билирубина выше исходного значение в течение 3 дней или ≥ 2 мг/дл в течение 72 часов

Профилактика ВОБ включает выбор режима кондиционирования в соответствии с анализом факторов риска ВОБ, в частности отказ от применения высоких доз бусульфана и комбинации алкилирующих препаратов у пациентов с предсуществующим поражением печени. Медикаменты, используемые в профилактике и терапии ВОБ суммированы ниже.

c. Мукозит [77]

Поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, обусловленное цитотоксичностью химиопрепаратов и лучевой терапии, входящих в состав кондиционирования. Основными факторами риска развития является состав кондиционирования и дозы цитотоксических препаратов. Локализация поражения варьирует от ограниченных форм (стоматит, эзофагит, гастрит, энтероколит) до генерализованного поражения. Определенный вклад в развитие мукозита вносят инфекции, в частности вирус простого герпеса и грибы рода *Candida*. Клинические проявления мукозита включают болевой синдром, отек, гиперемию и изъязвление слизистой, нарушение глотания, диарейный синдром. Профилактика мукозита включает гигиену полости рта, стоматологическое пособие на этапе подготовки пациента к ТГСК, медикаментозное подавление желудочной секреции и антацидные препараты. Терапия мукозита носит симптоматический характер, центральной задачей является адекватное обезболивание и обработка антисептическими растворами.

d. Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) [78]

Синдром задней обратимой энцефалопатии (posterior reversible encephalopathy syndrome). Специфическое неврологическое осложнение ТГСК, в основе которого лежит локальный субкортикальный обратимый вазогенный отек вещества головного мозга. Характерна ассоциация с терапией ингибиторами кальциневрина, артериальной гипертензией. Клиническая картина включает головную боль, судороги, нарушение зрения, энцефалопатию, фокальный неврологический дефицит. Диагноз верифицируется характерными изменениями на МРТ головного мозга. Терапия включает отмену препаратов, ассоциированных с развитием PRES, контроль артериальной гипертензии.

е. Респираторный дистресс-синдром [79]

Острый респираторный дистресс-синдром (РДС) является частым осложнением после ТГСК и может развиваться в рамках септического процесса, синдромом приживления трансплантата, синдрома выброса цитокинов, поражения легких, ассоциированного с трансфузиями (TRALI). РДС у реципиентов ТГСК обусловлен повышенной проницаемостью капиллярного русла легких и развитием некардиогенного отека легких. Клинически проявляется дыхательной недостаточностью, гипоксемией, крепитирующими хрипами при аускультации. При визуализации характерно диффузное снижение прозрачности легочной ткани. Специфической профилактики РДС не разработано. Терапия включает респираторную поддержку, от дотации кислорода до искусственной вентиляции легких, высокие дозы кортикостероидов, строгое соблюдение баланса жидкости.

ф. Тромботическая микроангиопатия [80]

Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная с ТГСК (ТА-ТМА) – это гетерогенная группа заболеваний, характеризующаяся микроангиопатической гемолитической анемией и тромбоцитопенией потребления вследствие образования сгустков в микроциркуляторном русле, что является причиной ишемического поражения органов.

При развитии ТА-ТМА повреждение эндотелия приводит к активации воспалительного и прокоагулянтного каскадов, что в результате приводит к окклюзии капилляров. Однако, в отличие от других эндотелиальных синдромов, в развитии ТА-ТМА может играть роль дисрегуляция системы комплемента. Это в свою очередь способствует продукции C4d фракции комплемента и мембран-атакующего комплекса C5b-9. Клинические и лабораторные проявления представлены в таблице 7. К факторам риска развития ТА-ТМА относят применение ингибиторов кальциневрина, вирусные инфекции

(ЦМВ, аденовирус, ВК-вирус и некоторые другие), грибковые инфекции и РТПХ. Терапия ТА-ТМА включает снижение дозы или отмену ингибиторов кальциневрина, посиндромную сопроводительную терапию и специфическую лекарственную терапию (см. ниже).

Медикаменты, применяемые для профилактики и терапии неинфекционных осложнений после ТГСК у пациентов детского возраста с ПНГ (суточная доза) [60]

- Уромитексан 180-2000 мг/м²
- Дефибротид 25 мг/кг
- Экулизумаб 300 мг/м²
- Даратумомаб 300 мг/м²
- Дифенин, 7-14 мг/кг
- Леветирацетам, 20-25 мг/кг
- Эзомепразол, 10-40 мг
- Омепразол, 5-20 мг
- Аллопуринол, 10 мг/кг
- Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, 5-10 мг/кг
- Золедронат, 0,0125-0,05 мг/кг
- Ондансетрон, 0,45 мг/кг
- Гранисетрон, 40 мкг/кг
- Фосапрепитант, 3-5 мг/кг
- Морфин, 1-10 мг/кг
- Трамадол, 50-400 мг
- Фентанил 0.2-4 мг
- гепарин 100 ед/кг
- альбумин, 1-2 мг/кг

15. Нутритивная поддержка [81]

Реципиенты ТГСК сталкиваются с существенным дефицитом питания, обусловленным комплексом факторов: стоматит, эзофагит, гастроэнтероколит, разрушение микробиома кишечника, потеря аппетита, тошнота/рвота, термическая обработка пищи. Коррекция нутритивной недостаточности основана на технологиях клинического питания, включая энтеральное и парентеральное питание. Препараты энтерального и парентерального, применяемые в клиническом питании реципиентов ТГСК приведены ниже

16. Гемотрансфузионная терапия [82]

В процессе ТГСК происходит замена гемопоэза реципиента на гемопоэз донора. В процессе ТГСК формируется транзиторная аплазия кроветворения, длительность которой составляет от нескольких дней до нескольких недель. Аплазия кроветворения по определению развивается в первые 2-3 недели после кондиционирования, однако может развиваться и на более поздних сроках после ТГСК в результате дисфункции трансплантата различной этиологии. В заместительной трансфузионной терапии используются следующие гемокомпоненты:

1. Эритроцитная взвесь
2. Тромбоконцентрат
3. Концентрат гранулоцитов
4. Свежезамороженная плазма

Донор и реципиент могут быть несовместимы по различным системам антигенов группы крови. В зависимости от характера несовместимости по системе АВ0 выделяют большую (*major*), малую (*minor*) и смешанную (*major+minor*). Под большой (*major*) несовместимостью по АВ0 системе подразумевают наличие в плазме у реципиента агглютининов, активных в отношении донорских эритроцитов, например при проведении ТГСК от донора с А(II) группой крови пациенту с 0(I) группой. Малая (*minor*) несовместимость по АВ0 системе обусловлена обратной ситуацией, то есть наличием в плазме донора ГСК агглютининов, активных в отношении эритроцитов реципиента, например при ТГСК от донора с 0(I) группой крови реципиенту с А(II) группой. О смешанной (*major+minor*) несовместимости говорят в том случае, когда и у донора, и у реципиента присутствуют агглютинины, активные в отношении эритроцитов реципиента и донора соответственно. В связи с вероятностью развития тяжелых осложнений, связанных с групповой АВ0-несовместимостью донора и реципиента ГСК, сформулированы правила проведения трансфузионной терапии после трансплантации (начиная с дня миелоинфузии), таблица 5.

Таблица 5. Правила проведения трансфузионной терапии у пациентов после ТГСК

АВ0 - несовместимость	Реципиент	Донор	Эритромаасса	Тромбоконцентрат и СЗП
Большая	0	А	0	А, АВ
	0	В	0	В, АВ

	0	AB	0	AB
	A	AB	A, 0	AB
	B	AB	B, 0	AB
Малая	A	0	0	A, AB
	B	0	0	B, AB
	AB	0	0	AB
	AB	A	A, 0	AB
	AB	B	B, 0	AB
Смешанная	A	B	0	AB
	B	A	0	AB

Профилактика посттрансфузионной реакции трансплантат-против-хозяина.

Посттрансфузионная (ассоциированная с трансфузией компонентов крови) реакция трансплантат-против-хозяина (ПТ-РТПХ) – одно из наиболее тяжелых и в большинстве случаев фатальных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов. В основе патогенеза развития ПТ-РТПХ лежит приживление трансфузированных вместе с компонентами крови Т-лимфоцитов, их дальнейшая активация, пролиферация и цитотоксическое поражение различных органов-мишеней реципиента, таких как кожа, печень, кишечник и костный мозг. В редких случаях ПТ-РТПХ иногда может развиваться и у иммунокомпетентных пациентов, например, когда донор и реципиент имеют схожие HLA-гаплотипы.

Стандартная процедура профилактики ПТ-РТПХ - гамма-облучение компонентов крови в дозе 25 Гр [83].

Приложение А3.2. Краткая инструкция по применению экулизумаба.**

Международное непатентованное наименование: экулизумаб**.

Лекарственная форма: Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав: 1,0 мл концентрата содержит действующее вещество: экулизумаб** (rEclz) – 10,0 мг; вспомогательные вещества: натрия дигидрофосфата моногидрат, натрия гидрофосфата гептагидрат, натрия хлорид, полисорбат 80, вода для инъекций – до 1,0 мл.

Показания к применению:

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ). Эффективность экулизумаба** подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами,

свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе;

Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС)

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к экулизумабу**, белкам хомячков или другим компонентам препарата.

Период грудного вскармливания.

Активная инфекция *Neisseria meningitidis*.

Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis* (если нет соответствующей профилактической антибиотикотерапии в течение 2 недель после вакцинации).

Способ применения и дозы:

Внутривенно капельно в течение 25-45 минут для взрослых и в течение 1-4 часов для пациентов детского возраста. Курс лечения для взрослых пациентов (≥ 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии.

Начальный цикл: 600 мг экулизумаба** 1 раз в неделю в течение 4 недель.

Поддерживающая терапия: 900 мг экулизумаба** на 5-й неделе, с последующим введением 900 мг экулизумаба** каждые 14 ± 2 дней.

Для пациентов с ПНГ моложе 18 лет доза препарата экулизумаб** определяется в зависимости от веса ребенка:

Вес пациента	Начальный цикл	Поддерживающая терапия
≥ 40 кг	600 мг 1 раз в неделю $\times 4$	900 мг на 5-й неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
30 - <40 кг	600 мг 1 раз в неделю $\times 2$	900 мг на 3-й неделе; затем 900 мг каждые 2 недели
20 - <30 кг	600 мг 1 раз в неделю $\times 2$	600 мг на 3-й неделе; затем 600 мг каждые 2 недели
10 - <20 кг	600 мг 1 раз в неделю $\times 1$	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 2 недели
5 - <10 кг	300 мг 1 раз в неделю $\times 1$	300 мг на 2-й неделе; затем 300 мг каждые 3 недели

Рекомендации по приготовлению раствора и проведению инфузии

Не смешивать экулизумаб** при внутривенном введении с другим препаратом в одном шприце или флаконе!

Используя стерильный шприц с иглой (не прилагаются), отберите все содержимое флакона/флаконов с экулизумабом** и перенесите рекомендуемую дозу во флакон с одним

из следующих растворов для инъекций: 0,9% раствор натрия хлорида, 0,15% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы (глюкозы) для получения инфузионного раствора, содержащего 5,0 мг/мл. Объем приготовленного инфузионного раствора с содержанием 5,0 мг/мл экулизумаба** должен составлять: 60 мл (для дозы 300 мг), 120 мл (для дозы 600 мг), 180 мл (для дозы 900 мг) и 240 мл (для дозы 1200 мг).

Приготовленный инфузионный раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Если раствор окрашен или в нем наблюдаются включения, его использование не допускается.

Непосредственно перед введением необходимо осторожно покачать флакон с раствором для инфузий для гомогенизации содержимого флакона. Температура раствора для инфузионного введения должна быть 20-25 °С. Если инфузия по каким-либо причинам откладывается, допускается хранение приготовленного инфузионного раствора при температуре от 2 до 8 °С не более 24 часов без замораживания. По окончании этого срока (24 часа) неиспользованный раствор подлежит утилизации.

Побочное действие

Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом** являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Что такое пароксизмальная ночная гемоглинурия (ПНГ)?

ПНГ – это редкое приобретенное заболевание системы крови. ПНГ затрагивает в первую очередь костный мозг, где производятся все клетки крови. В результате спонтанной приобретенной мутации в одной или нескольких стволовых кроветворных клетках, начинается производство дефектных эритроцитов, которые становятся уязвимыми для собственной иммунной системы (ПНГ-клон). Такие дефектные эритроциты в сосудах подвергаются разрушению под действием ряда белков системы иммунного надзора. Процесс разрушения эритроцитов носит название «гемолиз». В результате гемолиза, из разрушенных эритроцитов высвобождается большое количество гемоглобина, который, попадая в мочу, обуславливает изменение цвета мочи на темный или даже черный с красноватым оттенком (гемоглинурия).

Кто болеет пароксизмальной ночной гемоглинурией?

Заболевание может поражать людей вне зависимости от пола, этнической принадлежности или возраста, однако пик заболеваемости приходится на интервал от 30 до 40 лет. Заболевание является чрезвычайно редким, так, из миллиона человек заболевает лишь 1-2 в год. В ряде случаев ПНГ развивается до, после, или на фоне других гематологических заболеваний, таких как апластическая анемия (АА) и миелодиспластический синдром (МДС), в таких случаях говорят о ПНГ, ассоциированной с АА или с МДС. Если другие гематологические заболевания отсутствуют, то говорят о «классической» форме ПНГ. Мер по профилактике возникновения ПНГ на данный момент не существует.

Каковы наиболее частые симптомы пароксизмальной ночной гемоглинурии?

Симптомы, обусловленные анемией (низким содержанием гемоглобина в крови) – вы можете испытывать слабость, сонливость, повышенную утомляемость, одышку при небольших физических нагрузках, учащенное сердцебиение.

Гемоглинурия – выделение темной, вплоть до черного цвета мочи, что обусловлено наличием в моче большого количества гемоглобина.

Желтуха – окрашивание кожи и склер в желтоватый цвет.

Дисфагия (нарушение глотания) – вы можете испытывать трудности при проглатывании пищи или жидкостей, что наиболее часто возникает во время усиления гемолиза.

Эректильная дисфункция – у некоторых пациентов может наблюдаться нарушение эрекции.

Боли в животе - могут возникать в любое время, однако, обычно усиливаются во время гемолитического криза. Необходимо помнить, что боли в животе могут быть следствием тромбоза сосудов брюшной полости, что требует немедленного обращения к врачу.

Необходимо понимать, что заболевание протекает по-разному у разных пациентов, таким образом, вы можете иметь все вышеперечисленные симптомы, или не иметь ни одного.

Какие факторы провоцируют усиление гемолиза?

У пациентов, страдающих ПНГ, существует хронический гемолиз – определенное количество эритроцитов постоянно разрушается в сосудистом русле. Однако существуют ситуации, когда гемолиз значительно усиливается, приводя к резкому снижению гемоглобина, потемнению мочи и другим вышеперечисленным симптомам (гемолитический криз). Причиной гемолитических кризов могут являться инфекции, воздействие экстремальных температур, авиаперелеты и другие стрессовые факторы.

Каковы возможные осложнения ПНГ?

Одним из осложнений ПНГ являются *тромбозы сосудов*. Тромбозы могут происходить как в артериях, так и в венах. Если у вас уже были тромботические осложнения в анамнезе, врач может назначить вам антикоагулянты (препараты, снижающие свертываемость крови).

Хроническая почечная недостаточность может развиваться в связи с отложением в почках большого количества железа на фоне хронического гемолиза.

Дисфункция костного мозга. ПНГ всегда сопровождается недостаточностью костного мозга той или иной степени. Костномозговая недостаточность проявляется снижением в периферической крови показателей гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов (цитопения). Снижение числа лейкоцитов может приводить к повышенному риску возникновения инфекционных осложнений. Снижение числа тромбоцитов может приводить к повышенному риску кровотечений.

Как устанавливается диагноз ПНГ?

Для подтверждения диагноза достаточно провести исследование венозной крови с использованием специальной технологии (проточной цитометрии). Анализ покажет процент дефектных клеток (размер ПНГ-клона) в вашей крови. Необходимо понимать, что размер ПНГ-клона не всегда коррелирует с клинической картиной, так, ПНГ с клоном 50%

может протекать с наличием большого количества осложнений, в то время как заболевание с клоном 99% может иметь относительно доброкачественное течение.

Какое существует лечение для ПНГ?

В настоящее время в России зарегистрирован один препарат для лечения ПНГ – экулизумаб. Экулизумаб представляет собой антитело, блокирующее комплемент (фактор иммунной системы, разрушающий эритроциты). Экулизумаб блокирует гемолиз дефектных эритроцитов, однако, никак не влияет на производство дефектных клеток. Таким образом, экулизумаб лишь блокирует последнее звено в цепи патологических событий при ПНГ, но не приводит к излечению от заболевания. Показания к началу терапии определяются консилиумом врачей-гематологов. При наличии показаний к лечению, терапия экулизумабом должна проводиться неопределенно долго, так как при отмене препарата высока вероятность рецидива гемолиза. Препарат вводится внутривенно каждые 14 ± 2 дней.

Сопроводительная терапия может включать назначение фолиевой кислоты, цианокобаламина, профилактической антикоагулянтной терапии, а также переливания крови по показаниям, определяемым вашим лечащим врачом.

Могу ли я передать заболевание своим детям?

Так как ПНГ является приобретенным, а не врожденным заболеванием – вы не можете передать болезнь своим детям.

Каков прогноз заболевания при ПНГ?

При «классической» форме и эффективном лечении продолжительность жизни сопоставима с таковой в общей популяции. При ПНГ, ассоциированной с АА или с МДС прогноз несколько хуже, и определяется, прежде всего, возможностями терапии основного гематологического заболевания.

**Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических
рекомендациях**

Не предусмотрено