

Главный внештатный специалист детский
гематолог Минздрава России
Президент Национального общества
детских гематологов онкологов России
академик РАН, д.м.н., профессор



А.Г. Румянцев

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по лечению хронической реакции "Трансплантат против хозяина" после
трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей

Издание официальное

Москва
2015

Настоящие Федеральные клинические рекомендации разработаны в соответствии с Национальным Стандартом Российской Федерации Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии ГОСТ Р 56034-2014 «Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения», Москва, Стандартинформ, 2014.

Сведения о стандарте

1 РАЗРАБОТАН: Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

2 АВТОРЫ: Румянцев А.Г., Масчан А.А., Балашов Д.Н.

1.

Оглавление

2. Общие положения	4
3. Требования протокола	9
3.1. Модель пациента	9
3.2. Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента в зависимости от условий оказания и функционального назначения медицинской помощи.....	10
3.3. Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента	17
3.4. Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительного ассортимента	20
3.5. Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств при данной модели пациента	22
3.6. Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации при данной модели пациента.....	24
3.7. Требования к диетическим назначениям и ограничениям	25
3.8. Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола лечения и дополнительная информация для пациента и членов его семьи.....	26
3.9. Возможные исходы заболеваний для данной модели пациента.....	27
Список литературы, использованной при разработке протокола.....	29

2. Общие положения

Сведения о разработчиках протокола

Румянцев Александр Григорьевич - Генеральный директор ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева; академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Масчан Алексей Александрович - Заместитель генерального директора по научной работе, директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий (ИГИКТ), доктор медицинских наук, профессор

Балашов Дмитрий Николаевич – заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, доктор медицинских наук

Скворцова Юлия Валериевна – заместитель заведующего отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, кандидат медицинских наук

Цель внедрения протокола – улучшение диагностики, лечения и качества жизни детей с хронической реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Задачи протокола:

Улучшение выявления хронической РТПХ у пациентов после ТГСК.

Формирование плана лечебных и реабилитационных мероприятий для коррекции хронической РТПХ.

Осуществление комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий и формирование рекомендаций для восстановительного лечения детей по месту жительства.

Концепция протокола

В связи с ежегодным возрастанием количества пациентов, выживших после ТГСК, их мониторинг, выявление и лечение поздних осложнений, забота о качестве жизни, физическом, психическом и социальном благополучии представляют собой большое значение для поддержания здоровой популяции. Это становится заботой не только врачей, специализирующихся на вопросах трансплантации, но и педиатров, и специалистов различного профиля. Технология базируется на собственном многолетнем опыте и опубликованном многолетнем опыте зарубежных исследователей, в том числе мультицентровых групп.

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является одним из наиболее частых и клинически значимых осложнений после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). РТПХ является следствием развития иммунологического конфликта между зрелыми донорскими Т лимфоцитами и антиген-презентирующими клетками реципиента. Хроническая РТПХ возникает, как правило, на сроках более 3 мес от момента ТГСК и является сложным заболеванием с вовлечением множества органов и систем. Нередко она становится причиной инвалидизации пациентов и даже приводит к летальным исходам вследствие инфекционных осложнений на фоне глубокой иммунной дисрегуляции.

Хроническая РТПХ – мультисистемное алло- и аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммунной дисрегуляцией, иммунодефицитом, поражением и нарушением функции органов. Ее встречаемость составляет 25-80% на протяжении первых 2-х лет после ТГСК, а 5-летняя общая выживаемость при экстенсивных формах данного осложнения не превышает 40%. Диагноз хронической РТПХ требует наличия минимум одной диагностической манифестации либо одного отличительного проявления с подтверждением биопсией, лабораторными тестами или рентгенологическим исследованием (Таблица 1).

Таблица 1. Характерные признаки и диагностические критерии хронической РТПХ (S. Pavletic, S. Lee G. Socie, et al. Chronic graft versus host disease: implications of the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials. Bone Marrow Transplantation 2006, 38(10):645-51).

ОРГАН ИЛИ ЛОКАЛИЗ АЦИЯ	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	<ul style="list-style-type: none"> ● пойкилодерма ● лихеноиды ● склеротические изменения ● Morphea-подобные проявления ● склерозированные лихеноиды 	<ul style="list-style-type: none"> ● депигментация 	<ul style="list-style-type: none"> ● нарушение потоотделения 	<ul style="list-style-type: none"> ● эритема ● макуло-папулезная сыпь ● зуд
Ногти		<ul style="list-style-type: none"> ● дистрофия ● вертикальная исчерченность ● лизис ногтевых пластинок ● Pterygium unguis ● симметричная потеря ногтевых пластинок 		
Волосистой покров		<ul style="list-style-type: none"> ● возобновление алопеции с/без рубцеванием (спустя период роста волос после химиотерапии) ● шелушение, папуло-сквамозные участки 	<ul style="list-style-type: none"> ● истончение волос, обычно очаговое, жесткие и тусклые волосы (вне связи с эндокринными и др. нарушениями), ● преждевременное поседение волос 	
Ротовая полость	<ul style="list-style-type: none"> ● лихеноидные проявления ● гиперкератозные бляшки ● ограничение открытия рта вследствие склеротических изменений 	<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 ● сухой кератоконъюнктивит ● точечная кератопатия 	<ul style="list-style-type: none"> ● фотофобия ● периорбитальная гиперпигментация ● блефарит (эритема и отек век) 	
Гонады	<ul style="list-style-type: none"> ● лихеноиды ● рубцевание и 	<ul style="list-style-type: none"> ● эрозии ● трещины 		

ОРГАН ИЛИ ЛОКАЛИЗАЦИЯ	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)
	стеноз влагалища	• язвы		
ЖКТ	<ul style="list-style-type: none"> • пищеводные спайки • стриктуры или стеноз верхней и средней третей пищевода 		<ul style="list-style-type: none"> • экзокринная панкреатическая недостаточность 	<ul style="list-style-type: none"> • анорексия • тошнота • рвота • диарея • потеря веса • нарушение развития у детей
Печень				<ul style="list-style-type: none"> • общий билирубин, ЩФ в 2 р > нормы • ALT или AST в 2 раза > нормы
Легкие	<ul style="list-style-type: none"> • облитерирующий бронхолит, подтвержденный биопсией 	<ul style="list-style-type: none"> • облитерирующий бронхолит, подтвержденный радиологически и тестами 		<ul style="list-style-type: none"> • ВООР
Мышцы, фасции, суставы	<ul style="list-style-type: none"> • фасциит • тугоподвижность суставов или контрактуры вследствие склероза 	<ul style="list-style-type: none"> • миозит или полимиозит (проксимальная мышечная слабость; миалгии нехарактерны) 	<ul style="list-style-type: none"> • отек • судороги в мышцах • артралгия или артрит 	
Гемопоз			<ul style="list-style-type: none"> • тромбоцитопения • эозинофилия • лимфопения • гипо- или гипергаммаглобулинемия • аутоантитела (АИГА, ИТП) 	
Другие			<ul style="list-style-type: none"> • выпоты в перикард или плевральную полость • асцит • периферическая нейропатия • нефротический синдром • миастения gravis 	

ОРГАН ИЛИ ЛОКАЛИЗ АЦИЯ	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)
			<ul style="list-style-type: none"> • нарушения сердечной сократимости или кардиомиопатии 	

Некоторые исследователи расценивают хроническую РТПХ как позднюю фазу острой, возникшую в результате распознавания минорных антигенов. Другие считают ее преимущественно аутоиммунным процессом [Sullivan K.M. Graft-versus-Host disease. In: Forman S.J., et al., eds. Bone marrow transplantation. Boston: Blackwell scientific publications; 1994; 339-62. Zecca M., Prete A., Rondelli R., et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. Blood 2002; 100 (4): 1192-200]. В результате экспериментальных и клинических исследований хронической РТПХ показано развитие атрофии тимуса, деплеции лимфоцитов, потери тимическим эпителием секреторной функции [Zecca M., Prete A., Rondelli R., et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. Blood 2002; 100 (4): 1192-200]. Потеря функций тимуса с возрастом или его повреждение может отвечать за возникновение аутореактивности. В дополнение к HLA-совместимости, факторами высокого риска развития хронической РТПХ являются наличие в анамнезе острой РТПХ и более старший возраст пациента [Atkinson K., Horowitz M.M., Gale R.P., et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. Blood 1990; 75: 2459-64]. Доказано увеличение риска хронической РТПХ при трансплантации стволовых клеток периферической крови в отличие от трансплантации костного мозга: 67 против 54% соответственно [Atkinson K., Horowitz M.M., Gale R.P., et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. Blood 1990; 75: 2459-64]. Это может быть обусловлено пересадкой значительно больших доз зрелых иммунокомпетентных Т-клеток. Клинические проявления хронической РТПХ чрезвычайно многообразны (G.B. Vogelsang. Chronic graft versus host disease. British Journal of Hematology 2004, 125, 435-454). Ранняя фаза поражения кожи напоминает плоский лишай. Повреждения могут быть плоскими или выступающими, варьируют от полигональных папул до более типичных высыпаний. В более поздней фазе наблюдается развитие пойкилодермы. Генерализованная склеродерма может привести к формированию контрактур суставов и ограничению движений. Нередко развивается алопеция и происходит потеря ногтевых пластинок. Улучшение роста волос и возобновление функций потовых желез обычно свидетельствуют об улучшении в течении заболевания. Офтальмологические симптомы хронической РТПХ включают жжение, ощущение раздражения, фотофобию и боли в глазах. Даже в отсутствие клинических симптомов необходимо проверять сухость конъюнктивы и начинать заместительную терапию искусственной слезой по показаниям (G.B. Vogelsang. Chronic graft versus host disease. British Journal of Hematology 2004, 125, 435-454). Сухость в полости рта, чувствительность к приему кислой или острой пищи, нарастающие болевые ощущения, возникающие спустя 100 дней после трансплантации, также свидетельствуют в пользу развития хронической РТПХ [Schubert M.M., Sullivan K.M., Morton T.H., et al. Oral manifestations of chronic graft-versus-host disease. Arch Intern Med 1984; 144: 1591-5]. Дисфагия, боль, постепенная потеря массы тела – симптомы хронической РТПХ с поражением пищевода [Акрек G., Chinratanalab W., Lee L., et al. Gastrointestinal involvement in chronic graft-versus-host disease: a clinicopathologic study. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2003; 9, 46-51]. Первичные проявления хронической РТПХ

могут имитировать прогрессирующий системный склероз, системную красную волчанку, плоский лишай, синдром Шегрена, эозинофильный фасциит, ревматоидный артрит и первичный билиарный цирроз. Отличительным признаком является редкое вовлечение в процесс пищевода и почек, столь характерное для множества аутоиммунных заболеваний. Для адекватной диагностики и исключения другой патологии целесообразно проведение дополнительных исследований, из которых особое значение отводится биопсии кожи и слизистых (Таблица 2).

Таблица 2. Способы дополнительной диагностики хронической РТПХ (Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Руководство для врачей. М.: МИА, 2003)

Исследования	Вид нарушения
Биопсия кожи	Эо тельца, базальные вакуоли
Биопсия слизистой рта	Мукозит, сиалоаденит, наличие IgA на ПЦ
Тест Шримера	<= 5 мм влажности
Исследование в щелевой лампе	Зернистость роговицы
Функциональные печеночные тесты	Повышение билирубина, ЩФ, ГГТП, трансаминаз
Функциональные легочные тесты	ФОВ и ФЖЕ снижены, снижение средней силы выдоха
Рекомендации при наличии симптомов	
ФГДС с биопсией	Стриктуры, «паутина»
Rt-графия с барием	Эрозивный эзофагит
Колоноскопия с биопсией	Дегенерация желез, фиброз собственной пластины, субмукозы и серозы

К прогностически неблагоприятным признакам хронической РТПХ относятся тромбоцитопения менее 100 тыс/мкл, вовлечение более 50% кожи, потеря массы тела более 10% за 1 месяц. Выделяют три основных предиктора неблагоприятного прогноза при хронической РТПХ (S. Pavletic, S. Lee G. Socie, et al. Chronic graft versus host disease: implications of the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials. Bone Marrow Transplantation 2006, 38(10):645-51): 1) прогрессирующая из острой РТПХ; 2) наличие лихеноидов; 3) повышение билирубина более 0,2 мг/дл; и два дополнительных: 1) тромбоцитопения; 2) быстрая манифестация. Правильная тактика в отношении хронической РТПХ базируется на следующем: 1) ранняя диагностика инициальных проявлений и постановка диагноза; 2) оценка выраженности, направленности РТПХ и ответа на терапию; 3) влияние на выживаемость и качество жизни [Lee S.J., Vogelsang G., Flowers M., et al. Chronic graft-versus-host disease. New York: American Society for Blood and Marrow Transplantation; 2003]. В терапии хронической РТПХ используются препараты ингибиторы кальцинурина - циклоспорин А (CsA) в терапевтической концентрации в комбинации с преднизолоном в дозе 1 мг/кг с постепенной отменой после разрешения симптомов (длительность отмены – минимум 6 недель) (G.B. Vogelsang. Chronic graft versus host disease. British Journal of Hematology 2004, 125, 435-454). Хроническая РТПХ чувствительна к невысоким дозам стероидов. В случае ухудшения состояния, манифестации поражения нового органа, отсутствии клинического улучшения через 1 месяц от начала терапии, невозможности редуцировать дозу преднизолона менее 1мг/кг через 2 месяца терапии целесообразно применение

микофенолята мофетила (ММФ, Селлсепт) в дозе 40 мг/кг в качестве 3-го компонента терапии.

При наличии прогностически неблагоприятных симптомов (поражение более 50% кожных покровов, наличие лейкоплакии, тромбоцитопении менее 100 тыс/мкл, повышения билирубина выше 30 мкмоль/л) обязательно изначальное проведение тройной иммуносупрессии (стероиды, CsA, ММФ). Во всех случаях комбинированной терапии хронической РТПХ длительность лечения должна составлять от 3 до 6 мес. При прогрессировании симптомов на фоне тройной иммуносупрессии возможна замена циклоспорина А на такролимус, либо добавление сиролимуса. Изолированное поражение кожи является показанием к проведению экстракорпорального фотофереза (Greinix HT, Socie G, Bacigalupo A, et al. Assessing the potential role of photopheresis in hematopoietic stem cell transplant. Bone Marrow Transplant. 2006; 38(4):265-73). При бронхо-облитерирующем поражении легких в терапии используется комбинированная иммуносупрессия с добавлением этанерцепта либо инфликсимаба, делагила, низких доз метотрексата. При массивном поражении соединительной ткани проводится дополнительная терапия мегадозами трентала, неотигазоном. Перспективным представляется использование PUVA в случае локализованной кожной формы хронической РТПХ и экстракорпорального фотофереза – при развитии экстенсивного поражения. Наличие фасциита и поражения слизистых пищевода служит показанием к проведению торако-абдоминального облучения в дозе 1 Гр (Robin M, Guardiola P, Girinsky T, et al. Low-dose thoracoabdominal irradiation for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. Transplantation 2005. 15;80(5):634-42). Лечение хронической РТПХ в совокупности с полной сопроводительной терапией чрезвычайно важны, так как данное осложнение оказывает решающее влияние на трансплантат ассоциированную смертность, рост и развитие детей, функциональный статус и трудоспособность (Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, et al. Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. Journal of clinical oncology 2005; Vol 23, 27:6596-6606).

3. Требования протокола

3.1. Модель пациента

Так как хроническая РТПХ носит комплексный и многообразный характер, для характеристики пациентов с данной патологией допустимо использование синдромальной модели.

Обязательная составляющая модели	Описание составляющей
Синдром хронической РТПХ состоит из подсиндромов	Поражение кожи и ее придатков, слизистых, суставов, легких и пр. Катаболический синдром. Инфекционный синдром. Астенический синдром
Стадия синдрома	Начальная (манифестация), прогрессирующая, регресс.
Фаза синдрома	Обострение, ремиссия, рецидив, прогрессивное течение, стабильное течение.
Осложнения	Тяжелые инфекции, контрактуры суставов,

	фиброз легких, трофические нарушения, дыхательная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность, почечная недостаточность.
Код по МКБ-10 [1]	D89.8

Вследствие того, что медицинская помощь в рамках данной модели пациента не отличается по набору медицинских технологий от других моделей, авторы не выделяют каждую комбинацию стадий (фаз) и осложнений в отдельную модель пациента.

3.2. Перечень медицинских услуг основного и дополнительного ассортимента в зависимости от условий оказания и функционального назначения медицинской помощи

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения в течение 1 года
A01.05.001	Сбор анамнеза и жалоб при болезнях органов кроветворения и крови	1	12
A01.05.002	Визуальное исследование при болезнях органов кроветворения и крови	1	24
A01.05.003	Пальпация при болезнях органов кроветворения и крови	1	24
A01.05.004	Перкуссия при болезнях органов кроветворения и крови	1	24
A01.08.002	Визуальное исследование верхних дыхательных путей	1	12
A01.17.003	Пальпация при болезнях тонкого кишечника	0,5	
A01.18.003	Пальпация при болезнях толстого кишечника	0,5	24
A01.31.012	Аускультация общетерапевтическая	1	12
A02.01.001	Измерение массы тела	1	12
A02.03.005	Измерение роста	1	12
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	1	12
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	1	12
A02.12.001	Исследование пульса	1	12
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	1	24
A02.31.001	Термометрия общая	1	24
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,1	1

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения в течение 1 года
A04.06.001	Ультразвуковое исследование селезенки	1	2
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	1	2
A04.14.002	Ультразвуковое исследование желчного пузыря	1	2
A04.15.001	Ультразвуковое исследование поджелудочной железы	1	2
A04.28.001	Ультразвуковое исследование почек	1	2
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	1	2
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	2
A06.09.006	Компьютерная томография органов грудной полости	0,1	1
B03.016.03	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	24
B03.016.04	Анализ крови биохимический общетерапевтический с перечнем <u>услуг дополнительного ассортимента</u>	1	24
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	1	1
B03.016.06	Анализ мочи общий	1	3
A11.01.001	Биопсия кожи	0,05	1
A11.05.001	Взятие крови из пальца	1	6
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	12
A11.16.002	Биопсия желудка с помощью эндоскопии	0,02	1
A12.05.015	Исследование времени кровотечения	0,3	3
A12.05.018	Исследование фибринолитической активности	0,3	3
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	0,3	3
A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови	0,3	3
A12.05.042	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	0,3	3

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения в течение 1 года
A26.05.011	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирус Эпштейна - Барра (Epstein - Barr virus)	0,5	3
A26.05.xxx	Молекулярно-биологическое исследование крови на Cytomegalovirus	1	6
B01.003.01	Осмотр (консультация) врача-анестезиолога	0,2	1
B01.003.04	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение) с перечнем медицинских услуг дополнительного ассортимента	0,2	1
A04.10.002	Эхокардиография	1	1
A05.02.001	Электромиография	0,05	1
A06.03.058	Рентгенография пораженной части костного скелета	0,1	1
A06.08.003	Рентгенография придаточных пазух носа	0,2	1
A06.08.007	Компьютерная томография придаточных пазух носа, гортани	0,1	1
A06.09.006	Компьютерная томография органов грудной полости	0,5	1
A06.09.008	Рентгенография легких	0,1	1
A08.16.002	Морфологическое исследование препарата тканей желудка	0,05	1
A08.16.xxx	Гистохимическое исследование биоптатов тканей желудка	0,05	1
A08.18.001	Морфологическое исследование препарата тканей толстого кишечника	0,05	1
A08.18.xxx	Гистохимическое исследование биоптатов тканей толстого кишечника	0,05	1
A09.05.009	Исследование уровня С-реактивного белка в крови	0,2	2
A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови	1	12
A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	1	12
A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	1	12
A09.05.018	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	0,3	12

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения в течение 1 года
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	12
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	1	12
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	1	12
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1	12
A09.05.025	Исследование уровня триглицеридов в крови.	0,5	12
A09.05.030	Исследование уровня натрия в крови	1	12
A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	1	12
A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	1	12
A09.05.035	Исследование уровня лекарственных средств в крови	1	12
A09.05.037	Исследование рН крови	0,3	2
A09.05.039	Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови	1	12
A09.05.041	Исследование уровня аспарат-трансаминазы в крови	1	12
A09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1	12
A09.05.044	Исследование уровня гамма-глутамилтрансферазы в крови	1	12
A09.05.045	Исследование уровня амилазы в крови	1	12
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1	12
A09.05.047	Исследование уровня антитромбина III в крови	0,1	2
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	1	2
A09.05.055	Исследование уровня сывороточных иммуноглобулинов в крови	1	12
A09.07.005	Микроскопическое исследование отделяемого из полости рта на чувствительность к антибактериальным и противогрибковым средствам	0,1	1
A09.09.013	Цитологическое исследование мокроты	0,02	1
A09.09.014	Цитологическое исследование лаважной жидкости	0,05	1

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения в течение 1 года
A09.19.011	Микроскопическое исследование отделяемого из прямой кишки на чувствительность к антибактериальным и противогрибковым средствам	0,02	1
A09.23.001	Цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости	0,02	1
A09.23.004	Исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости	0,02	1
A09.23.005	Исследование уровня белка в спинномозговой жидкости	0,02	1
A09.23.008	Исследование физических свойств спинномозговой жидкости	0,02	1
A09.23.011	Микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза)	0,02	1
B03.016.06	Анализ мочи общий	1	12
A11.01.002	Подкожное введение лекарственных средств и растворов	0,05	3
A11.05.003	Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции	0,5	1
A11.09.006	Бронхоскопический лаваж	0,05	1
A11.09.008	Ингаляторное введение лекарственных средств и кислорода	0,1	60
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	0,05	1
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	0,1	1
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств	0,3	60
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1	1
A11.12.xxx	Взятие крови из венозного катетера	0,3	12
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	0,5	2
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,5	2
A12.05.008	Непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса)	0,5	1
A12.10.003	Исследования сердечного выброса	1	1
A12.28.002	Исследование функции нефронов (клиренс)	1	2

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения в течение 1 года
A13.30.003	Психологическая адаптация	1	7
A14.01.001	Уход за кожей тяжелообольного пациента	0,8	60
A14.31.011	Пособие при парентеральном введении лекарственных средств	0,7	12
A14.31.xxx	Расчет, дозирование, разведение и контроль за введением химиопрепаратов	0,05	6
A25.01.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях кожи, подкожно жировой клетчатки, придатков кожи	1	2
A25.05.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях системы органов кроветворения и крови	0,3	12
A25.05.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях системы органов кроветворения и крови	1	12
A25.05.003	Назначение лечебно- оздоровительного режима при заболеваниях системы органов кроветворения и крови	1	12
A25.07.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях полости рта и зубов	0,2	12
A25.14.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях печени и желчевыводящих путей	0,3	2
A25.14.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях печени и желчевыводящих путей	0,3	2
A25.15.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях поджелудочной железы	0,1	2
A25.15.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях поджелудочной железы	0,1	2
A25.16.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях пищевода, желудка, 12-перстной кишки	0,5	12
A25.16.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях пищевода, желудка, 12- перстной кишки	0,5	12
A25.17.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях тонкого кишечника	0,5	12
A25.17.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях тонкого кишечника	0,5	12

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения в течение 1 года
A25.18.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях толстого кишечника	0,5	12
A25.18.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях толстого кишечника	0,5	12
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	0,05	1
A26.05.007	Микробиологическое исследование крови на облигатные анаэробные микроорганизмы	0,05	1
A26.08.005	Бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	0,05	1
A26.08.007	Бактериологическое исследование пунктатов из околоносовых полостей на неспорообразующие анаэробные микроорганизмы	0,05	1
A26.09.007	Микробиологическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на микоплазму (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>)	0,05	1
A26.09.011	Бактериологическое исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	0,05	1
A26.09.017	Молекулярно-биологическое исследование лаважной жидкости на респираторно-синтициальный вирус (<i>Respiratory syncytial virus</i>)	0,05	1
A26.09.018	Молекулярно-биологическое исследование лаважной жидкости на аденовирус (<i>Adenovirus</i>)	0,05	1
A26.09.019	Молекулярно-биологическое исследование лаважной жидкости на грипп (<i>Influenzae virus</i>)	0,05	1
A26.09.035	Микробиологическое исследование лаважной жидкости на цисты пневмоцист (<i>Pneumocystis carinii</i>)	0,05	1
A26.19.xxx	Исследование кала на токсин <i>Clostridium difficile</i> .	0,2	1
A26.31.004	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим препаратам	0,05	1
B01.014.01	Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный	0,2	1

Код	Наименование медицинской услуги	Частота предоставления	Кратность выполнения в течение 1 года
B01.015.01	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	0,3	2
B01.020.01	Прием (осмотр, консультация) врача лечебной физкультуры	1	1
B01.023.02	Прием (осмотр, консультация) врача-невропатолога повторный	0,5	1
B01.028.02	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	1	1
B01.029.02	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	1	1
B01.064.01	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный	0,7	1
B03.003.06	Мониторинг основных параметров во время проведения анестезии	0,2	1
A18.05.005	Ультрафиолетовое облучение крови	0,1	40
A18.05.013	Реинфузия крови	0,1	40
A18.05.017	Цитаферез гемопоэтических клеток	0,1	40
A22.01.006.00 4	Ультрафиолетовое облучение кожи. Фотохимиотерапия с внутренним применением фотосенсибилизаторов (ПУВА)	0,1	40
	Измерение функции внешнего дыхания	1	4

3.3. Характеристика алгоритмов и особенностей применения медицинских услуг при данной модели пациента

1. Диагностика и лечение хронической РТПХ предполагает работу врача в кооперации со следующими службами:
 - клинико-диагностической лабораторией,
 - отделением патологии (гистологическое исследование),
 - отделением функциональной диагностики,
 - консультирующими специалистами,
 - отделением методов афереза (проведение экстракорпорального фотофереза)
 - отделением ЛФК и массажа,
 - отделением физиотерапии,
 - отделом психологической поддержки,
2. Алгоритм применения медицинских услуг – при поступлении пациента первостепенным является осмотр врачом ТГСК с модификацией спектра обследований для каждого конкретного пациента.

В качестве обязательных обследований для пациентов с вероятной хронической РТПХ на поздних сроках после ТГСК является –

- общий анализ крови (с лейкоцитарной формулой, СОЭ),
- развернутый биохимический анализ (включающий показатели функции почек и печени, электролиты, липидограмму, ЛДГ, ферритин, цистатин С, С-РБ),
- общий анализ мочи,
- анализ крови на сывороточные иммуноглобулины G,
- иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови,
- анализ крови на химеризм (для определенной категории пациентов),
- биопсия кожи и ее придатков, слизистых оболочек,
- проведение ФГДС (по показаниям),
- гормональный профиль (ТТГ, своб.Т3, своб.Т, ТТГ, ФСГ, ЛГ, эстрадиол или тестостерон, кортизол, АМГ или в-ингибин, по показаниям – ИФР-1, СТГ),
- коагулограмма;
- ЭКГ, УЗИ брюшной полости и почек, малого таза (для девочек), УЗИ щитовидной железы, ФВД (при изменениях на ФВД показано проведение КТ легких),
- осмотр окулистом, стоматологом, эндокринологом, нутрициологом, гинекологом, гастроэнтерологом,
- беседа с психологом,
- комплексная оценка нутритивного статуса - антропометрическое обследование (вес, рост, индекс массы тела, величина окружности мышц плеча, толщина кожно-жировой складки над трицепсом – выраженные в абсолютных и перцентильных значениях), оценка тканевого состава тела методом биоимпедансометрии, исследование величины висцерального пула белка (транстиретин) в сыворотке крови, оценка уровня основного обмена методом непрямой калориметрии,
- консультация реабилитолога.

Потребность в консультации пациента другими специалистами или проведении других инструментальных исследований определяет врач ТГСК индивидуально для каждого больного.

Диагностика и стадирование хронической РТПХ выполняются в соответствии с критериями НИИ. Диагностика и стадирование хр РТПХ выполняются проспективно, ежемесячно с дня +100, с помощью структурированного обследования в соответствии со стандартными критериями (Таблица 1).

Диагноз хронической РТПХ требует наличия минимум одной диагностической манифестации либо одного отличительного проявления с подтверждением биопсией, лабораторными тестами или рентгенологическим исследованием (Таблица 1).

Различают незначительную, умеренную и выраженную хроническую РТПХ – степень поражения оценивается баллами. Незначительная – вовлечение 1-2 органов или локализаций (кроме легких), без клинически значимого функционального нарушения (максимально 1 балл во всех пораженных органах) (Таблица 3). Умеренная – 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). Выраженная – значительная дисфункция (3 балла в каждом органе), либо поражение легких (2 балла и более).

Таблица 3. Шкальная оценка органного поражения при хронической РТПХ

	Балл 0	Балл 1	Балл 2	Балл 3
ШКАЛЫ: <input type="text"/> Индекс Карновского (KPS) Индекс Ланского (LPS)	<input type="checkbox"/> отсутствие симптомов или полная активность (ECOG* 0; KPS or LPS 100%)	<input type="checkbox"/> симптоматика, амбулаторное наблюдение, ограничение физической активности (ECOG 1, KPS or LPS 80-90%)	<input type="checkbox"/> симптоматика, амбулаторное наблюдение, способность к самообслуживанию, >50% бодрствования вне постели (ECOG 2, KPS or LPS 60-70%)	<input type="checkbox"/> симптоматика, ограничение самообслуживания, >50% бодрствования в постельном режиме (ECOG 3-4, KPS or LPS <60%)
КОЖА <u>Клинические проявления:</u> <input type="checkbox"/> пятнисто-папулезная сыпь <input type="checkbox"/> лихеноиды <input type="checkbox"/> папуло-сквамозные участки, ихтиоз <input type="checkbox"/> гиперпигментация <input type="checkbox"/> гипопигментация <input type="checkbox"/> кератоз <input type="checkbox"/> эритема <input type="checkbox"/> эритродермия <input type="checkbox"/> пойкилодерма <input type="checkbox"/> склеротические изменения <input type="checkbox"/> зуд <input type="checkbox"/> повреждение волос <input type="checkbox"/> нарушение структуры ногтей % BSA <input type="text"/> вовлеченной площади	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> <18% BSA с признаками заболевания но без склеротических изменений	<input type="checkbox"/> 19-50% BSA или поверхностные склеротические изменения (не глубокие, возможность щипка)	<input type="checkbox"/> >50% BSA или глубокие склеротические изменения или нарушение мобильности, язвенные поражения, или выраженный зуд
ПОЛОСТЬ РТА	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> незначительные симптомы с признаками заболевания но без значительного ограничения перорального приема пищи	<input type="checkbox"/> умеренные проявления с признаками заболевания и с частичным ограничением перорального приема	<input type="checkbox"/> выраженные симптомы с признаками заболевания и выраженным ограничением перорального приема
ГЛАЗА Тест Ширмера (мм): <input type="checkbox"/> >10 <input type="checkbox"/> 6-10 <input type="checkbox"/> ≤5 <input type="checkbox"/> не сделан	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> легкая сухость, без нарушения ежедневной активности (ЕДА) (капли ≤ 3 х раз в день) или асимптоматическое течение сухого кератоконъюнктивита	<input type="checkbox"/> умеренная сухость с частичным нарушением ЕДА (капли > 3 х раз в день), без нарушения зрения	<input type="checkbox"/> выраженная сухость со значительным нарушением ЕДА (специальные гели для обезболивания) или неспособность работать вследствие поражения глаз либо потеря зрения вследствие сухого кератоконъюнктивита
ЖКТ	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> дисфагия, анорексия, тошнота, рвота, боли в животе или диарея без значительной потери веса (<5%)	<input type="checkbox"/> симптомы ассоциированы с незначительной либо умеренной потерей веса (5-15%)	<input type="checkbox"/> симптомы ассоциированы со значительной потерей веса >15%, требуют нутритивной поддержки для обеспечения основных энергетических затрат либо дилатации пищевода
ПЕЧЕНЬ	<input type="checkbox"/> нормальная функция	<input type="checkbox"/> повышен билирубин, ЩФ**, AST или ALT <2 х норм	<input type="checkbox"/> билирубин >3 mg/dl или билирубин, ферменты – 2-5 х норм	<input type="checkbox"/> билирубин или ферменты > 5 х норм
ЛЕГКИЕ*** FEV1 <input type="text"/> DLCO <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> нет симптомов <input type="checkbox"/> FEV1 > 80% или LFS=2	<input type="checkbox"/> незначительные симптомы (одышка при подъеме по лестнице) <input type="checkbox"/> FEV1 60-79% или LFS 3-5	<input type="checkbox"/> умеренные симптомы (одышка при ходьбе по плоскости) <input type="checkbox"/> FEV1 40-59% или LFS 6-9	<input type="checkbox"/> выраженные симптомы (одышка в покое; требующая O2) <input type="checkbox"/> FEV1 ≤39% или LFS 9-12
СУСТАВЫ И ФАССИИ	<input type="checkbox"/> нет симптомов	<input type="checkbox"/> легкая тугоподвижность рук или ног, нормальная или несколько сниженная активность движений (АД), не влияющая на ЕДА	<input type="checkbox"/> тугоподвижность рук или ног либо контрактуры суставов, эритема вследствие фасциита, умеренное снижение АД и от незначительного до умеренного ограничения	<input type="checkbox"/> контрактуры со значительным снижением АД и выраженным ограничением ЕДА (невозможность обуться, завязать шнурки, застегнуть рубашку, одеться самостоятельно и т.д.)

ГЕНИТАЛИИ

☐ нет симптомов

☐ незначительные проявления при осмотре, без влияния на коитус и минимальный дискомфорт при гинекологическом обследовании

☐ умеренные проявления при осмотре, с незначительной диспареунией или дискомфортом при гинекологическом обследовании

☐ выраженные симптомы (стриктуры, лабиаагглютинация с язвенным поражением) и сильная боль при коитусе либо невозможность влагалищной пенетрации

* ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

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

*** Подсчет баллов поражения легких выполняется с использованием как клинических симптомов, так и показателей функции внешнего дыхания (ФВД, PFT), когда это возможно. Предпочтительной является шкала функции легких (Lung Function Score (LFS)), если недоступно измерение диффузионной способности монооксида углерода (DLCO), при оценке используется форсированный объем выдоха 1 (ФОВ1, FEV1). LFS – это общепринятая шкала для оценки функции легких при диагностике облитерирующего бронхиолита. Процент предполагаемых FEV1 и DLCO (рассчитанных по гематокриту, а не альвеолярному объему) должен быть превращен в балльную оценку таким образом: > 80% = 1; 70-79% = 2; 60-69% = 3; 50-59% = 4; 40-49% = 5; < 40% = 6. LFS = FEV1 балл + DLCO балл, с вариацией 2-12.

BSA (body surface area) – площадь тела

3.4. Перечень групп лекарственных средств основного и дополнительного ассортимента

Фармако-терапевтическая группа	АТХ под-группа	Непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная дневная доза (ОДД)	Эквивалентная курсовая доза (ЭКД)
Наименование фармакотерапевтической группы					
Фармако-терапевтическая группа	АТХ под-группа	Непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная дневная доза (ОДД)	Эквивалентная курсовая доза (ЭКД)
<i>Иммунодепрессивное средство</i>	<i>L04AD02</i>	Такролимус	0,7	2,5 мг	18250 мг
	<i>L04AD01</i>	Циклоспорин	0,3	50 мг	18250 мг
	<i>L04AA06</i>	Микофенолата мофетил	0,5	1500 мг	547500 мг
	<i>L04AA10</i>	Сиролимус			
	<i>L04AB01</i>	Этанерцепт	0,8	25 мг	500 мг
	<i>L04AB02</i>	Инфликсимаб	0,3	300 мг	3000 мг

Фармако- терапевтичес- кая группа	АТХ под- группа	Непатентован- ное наименование	Частота назна- чения	Ориенти- ровочная дневная доза (ОДД)	Эквива- лентная курсовая доза (ЭКД)
<i>Алкилирующие соединения</i>	<i>L01AA01</i>	Циклофосфамид			
<i>Антиметаболи- ты</i>	<i>L01BA01</i>	Метотрексат	0,7	10 мг	300 мг
<i>Противоопухол- евые средства и иммуномодулир- ующие средства – моноклональные антитела</i>	<i>L01XC02</i>	Ритуксимаб	0,7	375 мг	1500 мг
<i>Противоопухол- евые средства – ингибиторы протеинкиназ</i>	<i>L01XE01</i>	Иматиниб	0,3	400 мг	40000 мг
<i>Лейкотриеновы х рецепторов блокатор</i>	<i>R03DC03</i>	Монтелукаст	0,3	5 мг	500 мг
<i>Глюкокортикос- тероид</i>	<i>H02AB06</i>	Преднизолон	0,8	40 мг	7200 мг
<i>Антибиотик</i>	<i>J01FA10</i>	Азитромицин	0,9	250 мг	91250 мг
<i>Вазодилатирую- щее средство</i>	<i>C04AD03</i>	Трентал	0,3	400 мг	8400 мг
<i>Другие противоопухоле- вые средства</i>	<i>L01XX32</i>	Бортезомиб	0,7	1,3 мг	46,8 мг
	<i>L01XE18</i>	Руксолитиниб	0,5	10 мг	1000 мг
<i>Сульфаниламид- ы</i>	<i>J01EE01</i>	Ко-тримоксазол	1	960 мг	149760 мг

Фармако-терапевтическая группа	АТХ под-группа	Непатентованное наименование	Частота назначения	Ориентировочная дневная доза (ОДД)	Эквивалентная курсовая доза (ЭКД)
<i>Противовирусные</i>	<i>D06BB03</i>	Ацикловир	1	1500 мг	547500 мг
<i>Противогрибковые средства</i>	<i>J02AC01</i>	Флуконазол	1	200 мг	73000 мг
<i>Иммуноглобулины</i>	<i>J06BA02</i>	Иммуноглобулин человеческий нормальный	1	20 г	240 г

3.5. Характеристика алгоритмов и особенностей применения лекарственных средств при данной модели пациента

В случае развития хр РТПХ после ее правильного диагностирования назначается терапия в зависимости от степени поражения: при лимитированном процессе возможно только местное лечение или один базовый препарат (например, такролимус или циклоспорин), но при экстенсивном поражении обязательна комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) по нижеприведенному плану:

1. Ингибиторы кальциурейна (CsA в терапевтической концентрации) + преднизолон в дозе 1 мг/кг (не более) 2 недели, в случае клинического улучшения - переход на альтернирующий курс (0,5 мг/кг через день) и постепенная отмена после разрешения симптомов (длительность отмены – минимум 6 недель). Хроническая РТПХ чувствительна к невысоким дозам стероидов.
2. В случае ухудшения состояния, манифестации поражения нового органа, отсутствии клинического улучшения через 1 месяц от начала терапии, невозможности редуцировать дозу преднизолона менее 1 мг/кг через 2 месяца терапии - применение селлсепта (микофенолята мофетила, ММФ) в дозе 40 мг/кг в качестве 3-го компонента терапии.

При наличии прогностически неблагоприятных симптомов (поражение более 50% кожных покровов, наличие лейкоплакии, тромбоцитопении менее 100 тыс/мкл, повышения билирубина выше 30 мкмоль/л) обязательно изначальное проведение тройной иммуносупрессии (стероиды, CsA, ММФ).

При поражении суставов и/или легких перспективным является применение циклофосамида в дозе 200-400 мг/м² еженедельно (доза и кратность варьируют в зависимости от гемопозеза).

Во всех случаях комбинированной терапии хронической РТПХ длительность лечения должна составлять от 3 до 6 мес, редукция иммуносупрессии начинается с ухода от стероидов, далее при отсутствии повторной манифестации РТПХ проводится постепенная отмена CsA (на 10% в неделю), последним отменяется ММФ – через месяц от окончания приема CsA при отсутствии отрицательной динамики.

При прогрессировании симптомов на фоне тройной иммуносупрессии – замена циклоспорина А на такролимус, либо добавление сиролимуса. Изолированное поражение кожи – показание к проведению экстракорпорального фотофереза (ЭКФ).

3. При присоединении бронхо-облитерирующего поражения легких – рационально использование комбинированной иммуносупрессии с добавлением этанерцепта 0,8 мг/кг еженедельно либо инфликсимаба 10 мг/кг 1 р в неделю, делагила 5 мг/кг/сутки, метотрексата 10 мг/м² еженедельно. Возможно применение циклофосамида и экстракорпорального фотофереза. Обязательно назначение азитромицина длительно и монтелукаста (Сингуляра), ингаляционные кортикостероиды и бронходилататоры, поддержание защитных уровней IgG.

4. При массивном поражении соединительной ткани – антисклеротическим эффектом обладает иматиниб (Гливек) (в составе комплексной терапии), ритуксимаб (Мабтера), вазпростан, дополнительная терапия мега-дозами трентала (метод «горки»: возрастание доз от 200 мг до 1200 мг на суточное введение с последующим постепенным возвращением к 200 мг), неотигазон.

При локализованной кожной форме РТПХ перспективным представляется использование фотохимиотерапии с внутренним применением фотосенсибилизаторов (ПУВА).

При развитии экстенсивного поражения показана экстракорпоральной фотохимиотерапии (фотоферез) (ЭКФ) – облучение предварительно сенсибилизированных 8-метоксипсораленом лейкоцитов пациента (их мононуклеарной фракции) ультрафиолетовым излучением типа А.

При резистентных формах в настоящее время допустимо применение Ритуксимаба в дозе 375 мг/м² №4 еженедельно с последующим переходом на ежемесячное введение, бортезомиба (Велкейда) в дозе 0,2-1,5 мг/м² еженедельно (максимум 8 введений под контролем неврологического статуса), введение мезенхимальных стволовых клеток в дозе 1-2 млн/кг веса пациента (минимум 4 введения с интервалом в 1 неделю). Хорошие результаты в опубликованной литературе продемонстрировал препарат Джакави (руксолитиниб).

Наличие фасциита и поражения слизистых пищевода – показание к проведению торако-абдоминального облучения (поля облучения – от подбородка до середины бедер) в дозе 2 Гр. После облучения на протяжении двух недель отменяют прием селлсепта (риск агранулоцитоза).

В связи с проведением длительной ИСТ у детей развивается целый ряд осложнений (инфекционные процессы, побочные эффекты кортикостероидов, токсическое поражение почек и ЦНС, асептические некрозы костей и пр.), требующие госпитализации и проведения тщательной сопроводительной терапии.

Рутинные компоненты сопроводительной терапии у пациентов с РТПХ:

- 1) низкобактериальная диета и/или специальное энтеральное питание, использование этапов реалиментации при улучшении в течении кишечной РТПХ (см. ниже), адекватное парентеральное питание;
- 2) противовирусная профилактика с целью предотвращения развития интерстициальной пневмонии;
- 3) антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия;
- 4) антипневмоцистная профилактика;
- 5) профилактика грибковых инфекций, включающая триазолы, липосомальные формы амфотерицина, эхинокандины;
- 6) коррекция метаболических нарушений, катаболизма и потери электролитов;
- 7) профилактика и своевременное лечение осложнений стероидной терапии – артериальной гипертензии, стероидного диабета, остеопороза и

- асептических некрозов костей (использование препаратов кальция, бифосфонатов – бондронат, золендронат).
- 8) контроль боли (при язвенном поражении полости рта, кишечном поражении) – трамал и опиоиды, вплоть до суточного введения морфина;
 - 9) заместительная и гемостатическая терапия: поддержание уровня тромбоцитов не ниже 20 тыс/мкл, гемоглобина не ниже 80 г/л; трансфузии СЗП, альбумина, ВВИГ;
 - 10) местная терапия – кортикостероидные и питательные мази и кремы, ингаляции с кортикостероидами и бронходилататорами, регенерирующие и антибактериальные мази, увлажнители, капли для глаз с целью увлажнения конъюнктивы и профилактики эрозий роговицы, растворы для полоскания полости рта и пр.

Врач ТГСК работает в кооперации с другими специалистами.

Врач-реабилитолог прописывает индивидуальную программу восстановительного лечения, в которую могут входить – лечебная физкультура, массаж, плавание, физиотерапия, кинезитерапия, психотерапия, музыкотерапия и прочее.

Для отдельных групп пациентов, например, с неврологическим и/или когнитивным дефицитом, врач-невролог определяет курс восстановительной терапии. То же касается пациентов с кардиологическими проблемами (курс кардиотрофической терапии), остеопенией и асептическими некрозами (бисфосфонаты, ЛФК). Для пациентов с селективным иммунодефицитом В-клеточного звена предусмотрено проведение заместительной трансфузии ВВИГ. Для больных неинфекционными поздними легочными осложнениями запланированы курсы ингаляционной терапии, ЛФК и дренажного массажа.

Блок двигательной коррекции, особенно важный для пациентов с хронической РТПХ, включает в себя диагностическую и коррекционную части. В диагностическую часть входят:

- тест двигательных навыков Брунинкса- Озерецкого,
- стабилметрическое исследование,
- динамометрия.

Коррекционная часть содержит различные мероприятия, направленные на:

- моторную коррекцию двигательных навыков,
- развитие равновесия и координации,
- повышение уровня толерантности к анаэробным нагрузкам,
- повышение уровня проприорецепции.

Она включает в себя кинезотерапию в группе и индивидуально, двигательный моторный тренинг, занятия в плавательном бассейне, занятия в зале Лечебной Гимнастики с использованием тренажеров, роботизированную механотерапию с БОС.

3.6. Требования к режиму труда, отдыха, лечения или реабилитации при данной модели пациента

Хроническая РТПХ часто приводит к ограничению функции пациента. Таким больным рекомендовано ограничение физических нагрузок. Разрешается проведение лечебной физкультуры, направленной на профилактику контрактур суставов, дыхательной гимнастики. Отдых и восстановительные процедуры возможно проводить в санаториях той же географической полосы, где проживает пациент. Инсоляция, загар, купание в открытых водоемах противопоказаны. Врач-реабилитолог прописывает индивидуальную программу восстановительного лечения, в которую могут входить – лечебная физкультура, массаж, плавание, физиотерапия, кинезитерапия, психотерапия, музыкотерапия и прочее.

Для отдельных групп пациентов, например, с неврологическим и/или когнитивным дефицитом, врач-невролог определяет курс восстановительной терапии. То же касается пациентов с кардиологическими проблемами (курс кардиотрофической терапии), остеопенией и асептическими некрозами (бисфосфонаты, ЛФК). Для пациентов с селективным иммунодефицитом В-клеточного звена предусмотрено проведение заместительной трансфузии ВВИГ. Для больных неинфекционными поздними легочными осложнениями запланированы курсы ингаляционной терапии, ЛФК и дренажного массажа.

Блок двигательной коррекции, особенно важный для пациентов с хронической РТПХ, включает в себя диагностическую и коррекционную части. В диагностическую часть входят:

- тест двигательных навыков Брунинкса- Озерецкого,
- стабилметрическое исследование,
- динамометрия.

Коррекционная часть содержит различные мероприятия, направленные на:

- моторную коррекцию двигательных навыков,
- развитие равновесия и координации,
- повышение уровня толерантности к анаэробным нагрузкам,
- повышение уровня проприорецепции.

Она включает в себя кинезотерапию в группе и индивидуально, двигательный моторный тренинг, занятия в плавательном бассейне, занятия в зале Лечебной Гимнастики с использованием тренажеров, роботизированную механотерапию с БОС.

3.7. Требования к диетическим назначениям и ограничениям

При проведении комбинированной иммуносупрессивной терапии пациентам рекомендуется низкобактериальная диета.

При развитии гипотрофии и нарушений питания врачом-нутрициологом предполагается использование следующих схем нутритивной поддержки и коррекции нутритивного статуса (соответственно исходным показателям нутритивного статуса и состоянию гастроинтестинального тракта):

1. Нормальный исходный нутритивный статус (антропометрические и биоимпедансные показатели в пределах нормы).
 - Нутритивная поддержка и коррекция не производится
2. Нутритивная недостаточность, выражающаяся в низких антропометрических и биоимпедансных показателях и/или в дефиците соматического пула белка.
 - Производится коррекция рациона и/или
 - Назначается гиперкалорическая полимерная лечебная смесь (при переносимости)
 - Назначается изокалорическая полимерная лечебная смесь (при непереносимости гиперкалорической)
 - Назначается олигомерная лечебная смесь (при имеющихся нарушениях переваривания/всасывания)
3. Тканевой дисбаланс (скрытая белково-энергетическая недостаточность или скрытое ожирение). Показатели мышечной массы и соматического пула белка снижены относительно относительно высоких значений жировой массы тела

- Производится коррекция рациона
- Возможно назначение изокалорической или гиперкалорической (при переносимости) полимерной смеси

4. Избыточная масса тела или ожирение

- Коррекция рациона
- Возможно назначение изокалорической или гиперкалорической (при переносимости) полимерной смеси

Примечания: объем лечебного питания назначается исходя из расчетной потребности пациента

Список лечебных смесей, возможных в применении:

1. Изокалорические полимерные

- Клинутрен юниор
- Педиашур «малоежка» в различных вкусовых вариантах

2. Гиперкалорические полимерные

- Нутринидринк в различных вкусовых вариантах
- Педиашур с пищевыми волокнами
- Нутридринк компакт протеин

3. Олигомерные

- Пептамен юниор

3.8. Особенности информированного добровольного согласия пациента при выполнении протокола лечения и дополнительная информация для пациента и членов его семьи

Особенности получения информированного добровольного согласия пациента касаются проведения процедуры экстракорпорального фотофереза. пациента.

Экстракорпоральная фотохимиотерапия (фотоферез) (ЭКФ) – облучение предварительно sensibilizированных 8-метоксипсораленом лейкоцитов пациента (их моонуклеарной фракции) ультрафиолетовым излучением типа А. После проведения фотофереза лейкоциты реинфузируются больному. Эффективность процедуры фотофереза подтверждена при лечении иммунных заболеваний, таких как системная склеродермия, реакциях «трансплантат против хозяина», отторжении трансплантата, а также Т-лимфомах кожи. Эффективность использования экстракорпорального фотофереза в лечении тяжелых форм острой и хронической РТПХ, рефрактерных к проводимой медикаментозной терапии, многократно подтверждена в международных исследованиях.

Для получения моонуклеаров больному изначально проводится цитаферез – забор лимфоцитов на аппарате «Cobe Spectra», после манипуляций по дезактивации эти лимфоциты вводятся обратно больному. Желательно наличие у пациента центрального венозного доступа для большей эффективности и упрощения процедуры цитафереза. При

проведении ЭКФ чрезвычайно важны длительность и регулярность сеансов (не менее 20 процедур на курс лечения). Ответ оценивается по клиническому улучшению.

Забор клеток осуществляется на аппарате «Cobe Spectra» через две локтевые вены. Из вены одной руки кровь поступает в аппарат, где происходит отделение мононуклеаров от других клеток крови. Мононуклеары собираются в резервуар, а оставшиеся компоненты крови возвращаются через вену другой руки. Кровопотеря при лимфоцитозфере составляет не более 100 мл.

Для того чтобы кровь не свернулась в аппарате, используется антикоагулянт – цитрат натрия, который циркулирует в системе. Попадая в организм, он быстро разрушается. Возможные побочные эффекты при попадании цитрата натрия в организм – кратковременное снижение кальция, приводящее к онемению, покалыванию кончиков пальцев. При возникновении данных симптомов производят введение глюконата кальция, которое полностью устраняет неприятные ощущения.

После проведения цитафереза может отмечаться кратковременное и обратимое незначительное снижение количества тромбоцитов в крови.

Деактивация мононуклеаров крови пациента производится на аппарате для фотофереза MACOGENIC в отдельном помещении. Содержащийся в продукте 8-метоксипсорален при введении в организм безопасен и не имеет побочных эффектов, кроме крайне редких случаев индивидуальной непереносимости.

Дополнительная информация для пациента содержит сведения об ответственном самолечении, обоснованном самостоятельном использовании медицинских технологий и информацию для членов семьи по уходу за пациентом, особенностям его питания, режима, приема медикаментов и т.д.

3.9. Возможные исходы заболеваний для данной модели пациента

Наименование исхода заболевания	Частота развития исхода заболевания	Критерии и признаки исхода заболевания при данной модели пациента	Ориентировочное время достижения исхода заболевания	Преимственность и этапность оказания медицинской помощи при данном исходе заболевания
Ремиссия	30%	Исчезновение клинических, лабораторных и инструментальных признаков РТПХ	От 3 мес до 5 лет и более	Центральная клиника → региональные стационары и дневные стационары
Улучшение состояния	30%	Уменьшение выраженности симптомов	1-3 мес	-«-
Стабилизация	20%	Отсутствие какой-либо динамики	3-12 мес	-«-
Прогрессирование	10%	Нарастание симптоматики, ухудшение	1-3 мес	Стационарное лечение

Отсутствие эффекта	10%	Нет видимого положительного эффекта терапии	1-3 мес	Стационарное лечение
Летальный исход	10%	Наступление смерти в результате РТПХ	6 мес – 2 г	-

Список литературы, использованной при разработке протокола

1. The EBMT Handbook. Haemopoietic Stem Cell Transplantation. The revised 2012 Edition. Editors: J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, T. Masszi.
2. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. Copyright 2008 © Children's Oncology Group. www-survivorshipguidelines.org. Version 3. October 2008.
3. HCT Quick Reference Guidelines. Transplant Consultation and Posttransplant Care. Long-term survival guidelines. National Marrow Donor Program.
4. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic stem cell transplantation; Center for International Blood and Marrow transplant Research (CIBMTR), American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT), Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand (BMTSANZ), East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBMT). Co-published in Biol Blood Marrow Transplant, 2012; 18(3): 337-341; and Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2012; 5(1): 1-30.
5. Armenian SH, Kremer LC, Sklar C. Approaches to reduce the long-term burden of treatment-related complications in survivors of childhood cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015:196-204.
6. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Руководство для врачей. М.: МИА, 2003.
7. Duncan CN, Majhail NS, et al. Long-term survival and late effects among one-year survivors of second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed acute leukemia and myelodysplastic syndromes. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Jan;21(1):151-8.
8. Madanat-Harjuoja LM, Valjento S, Vettenratnta K, et al. Pulmonary function following allogeneic stem cell transplantation in childhood: a retrospective cohort study of 51 patients. Pediatr Transplant. 2014 Sep;18(6):617-24.
9. Bernard F, Auquier P, Herrmann I, et al. Health status of childhood leukemia survivors who received hematopoietic cell transplantation after BU or TBI: an LEA study. Bone Marrow Transplant. 2014 May;49(5):709-16.
10. Sokos D.R., Berger M., Lazarus H. Intravenous Immunoglobulin: appropriate indications and uses in hematopoietic stem cell transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation 2002; 8:117-130.
11. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2005; 11(12):945-956.
12. Socie G et al. Chronic GVHD and health status in long-term survivors. Blood 2006:108.
13. Pavletic S., Lee S., Socie G., et al. Chronic graft versus host disease: implications of the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials. Bone Marrow Transplantation 2006, 38(10):645-651.
14. Zeiser R, Burchert A, Lengerke et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. Leukemia. 2015 Oct;29(10):2062-8. *Импакт-фактор 10,431*.
15. Carenzio G, Gherardi P, Bardoni MT, et al. Rehabilitation of chronic graft versus host disease in children. A clinical series. Eur J Pediatr. 2007 Dec;183(4):445-50.

16. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Simpson RJ, et al. Understanding graft-versus-host disease. Preliminary findings regarding the effects of exercise in affected patients. *Exerc Immunol Rev.* 2015;21:80-112.
17. Sullivan K.M. Graft-versus-Host disease. In: Forman S.J., et al., eds. *Bone marrow transplantation.* Boston: Blackwell scientific publications; 1994; 339-62.
18. Zecca M., Prete A., Rondelli R., et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood* 2002; 100 (4): 1192-200.
19. Atkinson K., Horowitz M.M., Gale R.P., et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1990; 75: 2459-64.
20. Akpek G., Chinratanalab W., Lee L., et al. Gastrointestinal involvement in chronic graft-versus-host disease: a clinicopathologic study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2003; 9, 46-51
21. Lee S.J., Vogelsang G., Flowers M., et al. *Chronic graft-versus-host disease.* New York: American Society for Blood and Marrow Transplantation; 2003.
22. Greinix HT, Socie G, Bacigalupo A, et al. Assessing the potential role of photopheresis in hematopoietic stem cell transplant.
23. Robin M, Guardiola P, Girinsky T, et al. Low-dose thoracoabdominal irradiation for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 2005. 15;80(5):634-42.
24. Syrjala KL, Langer SL, Abrams JR, et al. Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *Journal of clinical oncology* 2005; Vol 23, 27:6596-6606.
25. Patriarca F, Skert C, Bonifazi F, et al. Effect on survival of the development of late-onset non-infectious pulmonary complications after stem cell transplantation. *Haematologica* 2006; 91(9):1268-72.
26. Palmas A, Tefferi A, Myers JL, et al. Late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Hematology* 1998; 100:680-687.
27. Tichelli A, Duell T, Weiss M, et al. Late-onset keratoconjunctivitis sicca syndrome after bone marrow transplantation: incidence and risk factors. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17:1105-1111.
28. Socie G, Cahn JY, Carmelo J et al. Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation: Analysis of risk factors for 4388 patients by the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *Br J Hematol* 1997; 97:865-870.
29. Li X, Brazauskas R, Wang Z, et al. Avascular necrosis of bone after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Apr;20(4):587-92.
30. Tichelli A, Rovó A. Fertility issues following hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol.* 2013 Aug;6(4):375-88.
31. Rosenhagen A, Bernhörster M, Vogt L, et al. Implementation of structured physical activity in the pediatric stem cell transplantation. *Klin Padiatr.* 2011 May;223(3):147-51.
32. *Детская гематология/ Под ред: А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской.* Авторы :Айзенберг В.Л., Балашов Д.Н., Биккулова Д.Ш., Вдовин В.В., Володин Н.Н., Демихов В.Г., Демихова Е.В., Евдокимова М.А., Жарков П.А., Журина, О.Н., Зозуля Н.И., Инякова Н.В., Карачунский А.И., Клипинина Н.В., Копылов К.Г., Кузминова Ж.А., Кумирова Э.В., Кумскова М.А., Лазарев В.В., Луговская С.А., Лукина Е.А., Лунякова Е.А., Масчан М.А., Морщакова Е.Ф., Мякова Н.В., Новичкова Г.А., Орлов А.Б., Панкратьева Л.Л., Полевиченко Е.В., Птушкин В.В., Румянцева Ю.В., Самочатова Е.В., Свиринов П.В., Сигарева И.А., Скворцова Ю.В., Скобин В.Б., Сметанина Н.С., Спиридонова Е.А., Стефаненко Е.А., Тарасова И.С., Хаин А.Е., Хамин И.Г., Харькин А.В., Хачатрян Л.А., Цветаева Н.В., Цыпин Л.Е.,

Чернов В.М., Щербина А.Ю., Щукин В.В.// Москва. Издательская группа « ГЭОТАР- Медиа» 2015 г. С. - 656 .