

Клинические рекомендации

# Апластическая анемия

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: D61.3, D61.8, D61.9

Возрастная группа: дети

Год утверждения: 2024 г.

Разработчик клинической рекомендации:

- Российское общество детских онкологов и гематологов

**Утверждено:**

Общероссийская общественная  
организация «Российское общество  
детских онкологов и гематологов»

Президент РОДОГ,  
профессор  
С.Р. Варфоломеева

---

Одобрено на заседании научно-практического совета Министерства  
здравоохранения Российской Федерации (протокол от «» .....202... г.  
№... )

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений .....	4
Термины и определения .....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ..	8
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) .....	9
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	11
2.1 Жалобы и анамнез.....	11
2.2 Физикальное обследование .....	12
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	13
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	20
2.5 Иные диагностические исследования .....	22
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	26
3.1 Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток от HLA-геноидентичного донора .....	27
3.2 Комбинированная иммуносупрессивная терапия в качестве первой линии патогенетической терапии АА .....	28

3.3 Терапия рефрактерных форм и рецидивов АА.....	31
<u>3.4 Сопроводительное лечение пациентов с АА.....</u>	<u>33</u>
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 .....	40
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	42
6. Организация оказания медицинской помощи.....	43
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	44
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	45
Список литературы.....	46
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	58
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	61
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата .....	63
<b>Приложение А3.1. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с приобретенной апластической анемией в возрасте от 0 до 18 лет. ....</b>	<b>63</b>
Приложение Б. Алгоритмы действий врача.....	102
Приложение В. Информация для пациента.....	103
Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) .....	108

## Список сокращений

АА – апластическая анемия

аллотГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических  
стволовых клеток

АТГ\*\* – иммуноглобулин антитимоцитарный\*\*

Г-КСФ – гранулоцитарные колониестимулирующие факторы (L03AA  
по АТХ классификации)

ГФИ – гликозилфосфатидилинозитол

ИСТ – иммуносупрессивная терапия

ИФН – интерферон

КМ – костный мозг

МДС – миелодиспластический синдром

ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия

СКК – стволовая клетка крови

ЦсА\*\* – Циклоспорин \*\*

## Термины и определения

**Приобретенная апластическая анемия (АА)** – заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией и резким снижением клеточности костного мозга с количественным дефицитом стволовых кроветворных клеток и комиттированных предшественников, обусловленными клеточными аутоиммунными механизмами.

**Комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) у пациентов с АА.**

Оптимальный метод нетрансплантационной терапии АА, включающий курс иммуноглобулина антиtimoцитарного\*\* (АТГ\*\*) и длительную терапию циклоспорином\*\* (ЦсА\*\*).

**Программное лечение пациентов с АА** – это комплекс лечебных мероприятий, проводимых поэтапно, начиная с момента диагностики заболевания, осуществляемый в определенном алгоритме, включающий трансплантацию гемопоэтических клеток от HLA-геноидентичного донора или ИСТ АТГ\*\* и ЦсА\*\*, при необходимости – повторные курсы АТГ\*\* и другие методы терапии (трансплантация гемопоэтических клеток от альтернативных доноров и/или применения стимулятора рецептора тромбопоэтина элтромбопаг), позволяющие добиться длительной выживаемости пациентов.

**Клон пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ-клон)** – клон стволовой клетки крови (СКК) с мутацией в *PIG-A* гене, приводящей к нарушению синтеза гликозилфосфатидилинозитола (ГФИ).

**Ремиссия полная** – практическая нормализация показателей гемограммы гемоглобин  $> 100,0$  г/л, гранулоциты  $> 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $> 100,0 \times 10^9$ /л и отсутствие потребности в заместительной терапии компонентами крови.

**Ремиссия частичная** гемоглобин 90–100,0 г/л, гранулоциты  $> 0,5$ –1,5  $\times 10^9$ /л, тромбоциты 30–100  $\times 10^9$ /л и отсутствие потребности в заместительной терапии компонентами крови.

**Клинико-гематологическое улучшение (минимальный гематологический ответ)** – улучшение показателей гемограммы (гемоглобин 70,0 – 85 г/л, гранулоциты – 0,5–1,0  $\times 10^9$ /л, тромбоциты  $> 20,0 \times 10^9$ /л), исчезновение или значительное уменьшение зависимости от трансфузий компонентов крови.

**Рефрактерная АА** диагностируется в случае отсутствия эффекта от проводимой комбинированной ИСТ после проведения второго курса АТГ\*\* через 6–9 месяцев от начала первого курса).

**Нейтропения** – количество гранулоцитов менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , либо менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  с ожидаемым снижением в течение нескольких последующих дней [142].

**Фебрилитет** – однократный подъем температуры тела  $\geq 38,3^\circ\text{C}$  или температура тела  $\geq 37,8^\circ\text{C}$ , сохраняющаяся в течение одного и более часа.

**Гипотермия** – снижение температуры тела менее  $36^\circ\text{C}$ . Данный показатель является важным признаком инфекционного процесса, особенно у детей младшего возраста и у пациентов, получающих глюкокортикостероиды [181].

**Лихорадка неясной этиологии** – состояние, характеризующееся фебрилитетом при отсутствии клинико-рентгенологических проявлений инфекции и микробиологических данных.

**Бактериемия** – идентификация микроорганизма из гемокультуры, взятой во время фебрильного эпизода, не являющегося присевным. К ложной бактериемии относится идентификация так называемых присевных микроорганизмов – комменсалов кожи рук: коагулазонегативных стафилококков, *Propionibacterium spp.*, *Micrococcus spp.*, и др. – в случае их однократной идентификации [115,142,144].

**Доказанной** является инфекция с идентификацией микроорганизма из стерильных субстратов организма (кровь, ликвор, моча, биопсийный материал) при наличии симптомов воспалительной реакции, либо изоляция патогена из нестерильных субстратов (кожа, слизистые, желудочно-кишечный тракт) при соответствующей локальной клинической картине инфекции.

**Вероятной** является инфекция без идентификации микроорганизма из исследуемых сред и наличии клинических и/или радиологических признаков инфекции с быстрым ответом на противoinфекционную терапию.

**Фебрильная нейтропения** – симптомокомплекс, сочетающий развитие фебрилитета или гипотермии у пациента с критериями нейтропении. Является наиболее ожидаемым инфекционным осложнением и развивается у подавляющего большинства пациентов с АА. У пациентов, находящихся в нейтропении, вследствие нарушения барьерной функции кожных покровов и слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, может развиваться феномен транслокации эндогенной флоры кишечника непосредственно в кровоток. Во время развития инфекционного эпизода локальная клиническая симптоматика может отсутствовать и единственным признаком быть фебрильная лихорадка/гипотермия, вялость либо нарушение сознания [179,180].

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

## **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

**Апластическая анемия** – заболевание системы крови, характеризующееся панцитопенией и резким снижением клеточности костного мозга с количественным дефицитом стволовых кроветворных клеток и комиттированных предшественников, обусловленными клеточными аутоиммунными механизмами.

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

Одним из ведущих механизмов поражения кроветворения при АА считается иммунная агрессия, направленная на клетки – предшественницы гемопоэза [1].

Костномозговая недостаточность при АА развивается в результате подавления пролиферации гемопоэтических клеток-предшественниц активированными Т-лимфоцитами. Активация Т-лимфоцитов, экспансия цитотоксических Т-клонов и выброс медиаторов иммунной супрессии кроветворения (интерферон  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ), фактор некроза опухолей  $\alpha$ ) или стимулирующих пролиферацию и активацию Т-лимфоцитов (интерлейкин 2), приводят к нарушению процессов пролиферации и к стимуляции апоптоза клеток-предшественниц, вследствие чего происходит значительное уменьшение пула гемопоэтических клеток и развитие аплазии костного мозга [1–3].

Основными клиническими проявлениями болезни являются анемический, геморрагический синдромы, а также тяжелые инфекционные осложнения [2].

Кроме того, течение АА может осложниться развитием таких клональных заболеваний как пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), миелодиспластический синдром (МДС), острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). Частота развития клональных осложнений может достигать 32% в течение 10 лет [3,4]. Появление клонального кроветворения может быть выявлено и на более ранних этапах течения АА. В первую очередь речь идет об АА, протекающей с ПНГ-клоном

[5, 6]. При этом выявление клона с дефицитом гликозилфосфатидилинозитол (ГФИ) белков не означает развитие ПНГ как самостоятельного заболевания с картиной классического внутрисосудистого гемолиза. Размер ПНГ-клона в процессе течения АА может меняться до полного исчезновения [7]. Эволюция в классическую ПНГ, по данным различных авторов, составляет 11-17% [8-10].

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Апластическая анемия, по данным эпидемиологических исследований, встречается с различной частотой в таких регионах, как Европа, Северная Америка, Дальний и Ближний Восток; при этом, по данным Интернационального исследования агранулоцитозов и АА, в Европейских странах распространенность АА составляет 2 на 1 млн населения в год при колебании этого показателя, в зависимости от конкретной страны, от 0,6 до 3 и более на 1 млн населения в год [11].

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

D61.3 – Идиопатическая АА

D61.8 – Другие уточненные АА

D61.9 – АА неуточненная

### **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Приобретенная АА:

1. Идиопатическая АА
2. Вторичные АА
3. «Серонегативные» гепатиты
4. Иммунопатология
5. Беременность
6. Радиация
7. Лекарственные препараты и химические токсины



## 8. Вирусы

Выделяют следующие критерии тяжести приобретенной АА:

*Сверхтяжелая апластическая анемия:*

Клеточность костного мозга по данным трепанобиопсии <25% (или клеточность >25% но <50% при содержании миелоидных элементов (т. е. исключая лимфоциты и плазмоциты) <30%) и 2 или более из следующих показателей:

- Нейтрофилы <0,2  $\times 10^9$ /л
- Тромбоциты < 20  $\times 10^9$ /л
- Корригированный ретикулоцитоз <1% (менее 40 000/мкл)

*Тяжелая апластическая анемия*

Клеточность костного мозга по данным трепанобиопсии <25% (или клеточность 25%-50% при содержании миелоидных элементов (т. е. исключая лимфоциты и плазмоциты) костного мозга <30% и 2 или более из следующих показателей:

- Нейтрофилы >0,2  $\times 10^9$ /л, но <0,5  $\times 10^9$ /л
- Тромбоциты <20  $\times 10^9$ /л /мкл
- Корригированный ретикулоцитоз <1% (или менее 40 000/мкл при автоматизированном подсчете)

*Нетяжелая приобретенная апластическая анемия*

Все остальные случаи, не соответствующие критериям тяжелой и сверхтяжелой АА, классифицируются как нетяжелая (среднетяжелая) АА.

При определении тяжести АА учитываются данные не менее трех анализов, взятых в течение не менее 2-х недель.

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

Манифестация клинических проявлений АА может быть как внезапной, с развитием яркого геморрагического синдрома и инфекционных поражений связанных с глубокой нейтропенией (стоматит, синусит, пневмония, энтероколит), так и постепенно и выражаться жалобами на слабость, утомляемость, снижение переносимости физических нагрузок, формирующим типичный анемический синдром, и развитием геморрагического.

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

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу в соответствии со шкалами оценки уровня достоверности доказательств (УДД), уровня убедительности рекомендаций (УУР) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

**Критерии установления диагноза/состояния:** диагноз АА устанавливается на основании наличия панцитопении, при отсутствии гепатоспленомегалии, конституциональных симптомов, а также симптомов, характерных для острых лейкозов, гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, или инфекций, протекающих с панцитопенией. Обязательным условием для документации диагноза АА является демонстрация резкого обеднения (менее 25% от возрастной нормы) костного мозга по данным трепанобиопсии, отсутствие лейкемических клеток в аспирате костного мозга и отрицательные тесты на конституциональные аплазии кроветворения (главным образом анемия Фанкони и конгенитальный дискератоз).

Диагноз АА устанавливается на основании клинических проявлений и данных лабораторного обследования.

- Трехростковая цитопения: анемия (гемоглобин  $<110$  г/л), гранулоцитопения (гранулоциты  $<2,0 \times 10^9$ /л), тромбоцитопения (тромбоциты  $<100,0 \times 10^9$ /л).
- Отсутствие лейкемических клеток и клеток солидных опухолей и отсутствие мегакариоцитов по данным пунктата КМ.
- Аплазия КМ в биоптате подвздошной кости (преобладание жирового КМ  $> 75\%$ ).

### **2.1 Жалобы и анамнез**

- Всем пациентам при подозрении и выявленной АА **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови [12].

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

**Комментарии:** из анамнестических данных следует выявлять связь с возможными токсическими, лекарственными агентами или ассоциацию с вирусными гепатитами В и С. Необходим тщательный сбор семейного анамнеза для исключения врожденных аномалий, а также уточнение наличия сиблингов (родных братьев и/или сестер) для рассмотрения возможности проведения трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК).

## **2.2 Физикальное обследование**

Физикальное обследование позволяет заподозрить генетические синдромы, характеризующиеся апластической анемией (анемия Фанкони, врожденный дискератоз), выявить изменения, характерные для острых лейкозов и солидных опухолей, а также оценить степень выраженности геморрагического синдрома и наличие инфекционных поражений, т. е. оценить непосредственную угрозу жизни пациента.

Необходимо обратить особое внимание на:

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

- Слезотечение
- Размеры печени и селезенки
- Степень увеличения, количество, локализация и характеристики лимфатических узлов
- Наличие гипоспадии
- Всем пациентам при подозрении и выявленной АА при каждой консультации **рекомендуется** визуальный осмотр терапевтический [12–14].

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

**Комментарии:** осмотр должен включать осмотр полости рта (в том числе слизистой оболочки полости рта и миндалин), измерение роста и массы тела, температуры тела, оценку состояния кожи, костно-суставной системы, выявление признаков геморрагического синдрома, аускультацию сердца и легких, пальпацию периферических лимфоузлов, щитовидной железы и органов брюшной полости с целью оценки негематологических аномалий, которые могут указывать на наличие конституциональной АА.

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

- Всем пациентам при подозрении на АА, а также всем пациентам с выявленной АА не менее 2-х раз в неделю до достижения гематологического ответа, в дальнейшем – 1 раз в месяц **рекомендуется** выполнение развернутого общего (клинического) анализа крови с определением абсолютного количества ретикулоцитов и подсчета тромбоцитов для верификации диагноза и оценки динамики заболевания [12,15].

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

**Комментарии:** для определения тяжести АА необходимо проведение 3 последовательных анализов крови. При контроле лечения общий анализ крови проводится не менее 2–3 раза в неделю до

приживления трансплантата или достижения ответа на ИСТ, в дальнейшем – 1 раз в месяц [16].

- Всем пациентам при подозрении на АА, а также всем пациентам с выявленной АА 1 раз в неделю до достижения гематологического ответа, в дальнейшем – 1 раз в месяц **рекомендуется** анализ крови биохимический общетерапевтический (мочевина, креатинин, билирубин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), натрий, калий, кальций, магний) для оценки общего состояния пациента, функций органов и систем, а также для контроля за осложнениями ИСТ [17].

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

- Всем пациентам при подозрении на АА, а также получающим заместительную терапию эритроцитной массой **рекомендуется** анализ показателей феррокинетики (исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня ферритина в крови) для оценки степени перегрузки железом [1,18].

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

- Всем пациентам при диагностике АА **рекомендуется** проведение коагулограммы (ориентировочного исследования системы свертывания) (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), определение протромбинового времени, фибриноген) с целью оценки наличия коагулогических нарушений для определения тактики сопроводительной терапии [16,17,19].

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

- Всем пациентам при подозрении на АА либо с впервые установленным АА, если не выполнялось ранее, **рекомендуется** определение основных групп по системе АВ0; определение антигена D системы Резус (резус-фактор); определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к и определение

антиэритроцитарных антител с целью подбора трансфузионных сред и минимизации трансфузионных реакций [16,17,19].

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

**Комментарии:** *учитывая высокую частоту трансфузий и развивающуюся аллосенсибилизацию к донорским компонентам крови, проведение трансфузий эритроцитарной массы должно проводиться с учетом фенотипа эритроцитов*

- Всем пациентам при подозрении на АА **рекомендуется** госпитальный скрининг: определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus), определение антител к *Treponema pallidum* в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ 1/2 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2) в крови. При необходимости – молекулярно-биологическое исследование крови на вирус иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV-1*) для уточнения необходимости проведения антиретровирусной терапии [16,17,19].

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

- Всем пациентам при подозрении на АА **рекомендуется** определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus), РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus), ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus), цитомегаловируса (Cytomegalovirus), вируса герпеса 6 типа (HHV6) и парвовируса В19 (Parvovirus B19) методом ПЦР в периферической крови [16,17,19].

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

- Всем пациентам при подозрении на АА **рекомендуется** исследование концентрации фолиевой кислоты и витамина В12 (цианокобаламин) в крови для дифференциальной диагностики с дефицитными анемиями [15,17,19].

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

- Всем пациентам при подозрении на АА **рекомендуется** исследование уровня иммуноглобулинов в крови и иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основные) для дифференциальной диагностики с врожденными дефектами иммунитета [17,19].

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

- Всем пациентам при диагностике АА **рекомендуется** проба с диэпоксипутаном (ДЭБ-тест) для исключения анемии Фанкони [12,15,20].

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

- Всем пациентам при диагностике АА, а также каждые 6-12 месяцев от начала ИСТ **рекомендуется** определение клона с дефицитом гликозилфосфатидилинозитол (ГФИ) белков (ПНГ-клона) для выявления сочетания АА и ПНГ, анализа размера ПНГ-клона в динамике и оценки клональной эволюции в ПНГ [5-10].

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

- Всем пациентам при диагностике АА, а также их сиблингам **рекомендуется** HLA ДНК-типирование по низкому разрешению по 6 аллелям локусов A,B и DRB1 с консультацией в трансплантационном центре с целью выбора метода лечения и поиска потенциального донора КМ [21].

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

- Всем пациентам при диагностике АА **рекомендуется** проведение трепанобиопсии костного мозга из заднего гребня подвздошной кости с гистологическим исследованием. В дальнейшем плановое проведение трепанобиопсии с целью контроля не показано, показания определяются индивидуально, главным образом при



подозрении на развитие МДС с фиброзом костного мозга [12,15,22,23].

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

- Всем пациентам при диагностике АА, а также каждые 12–24 месяца после достижения гематологического ответа **рекомендуется** получение цитологического препарата костного мозга путем пункции передних или задних гребней подвздошных костей, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма) для оценки клеточного состава костномозгового кроветворения и выполнение цитогенетического исследования – с целью прогнозирования трансформации в МДС/гемобластоз [12,15,22,23].

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

**Комментарии:** при АА пунктат КМ малоклеточный, определяется относительный лимфоцитоз, отсутствуют мегакариоциты. Пункция грудины у детей запрещена.

- Всем пациентам при диагностике АА **рекомендуется** стандартное цитогенетическое исследование (кариотип) клеток КМ и FISH-исследование на наличие моносомии 7 для дифференциальной диагностики с МДС [24–26].

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

**Комментарии:** выполнение FISH-исследования необходимо с зондами, наиболее характерными для МДС (для определения аномалий 7 хромосомы), несмотря на отсутствие цитогенетических aberrаций или митозов при стандартном цитогенетическом исследовании. Выявление в дебюте панцитопении клональных aberrаций, характерных для МДС, при наличии других критериев диагноза тяжелой и сверхтяжелой АА и отсутствии генетически доказанных или клинически вероятных синдромов предрасположенности к МДС/ОМЛ (например, SAMD9,

*SAMD9L, GATA2, SBDS и другие) не исключает диагноза приобретенной АА, может носить транзиторный характер и не является противопоказанием к ИСТ.*

Пациентам с семейным анамнезом гематологической патологии (лейкемии, тромбоцитопении, апластической анемии) и/или дебютом с нетяжелой, медленно прогрессирующей цитопенией **рекомендуется**, по возможности, проведение молекулярно-генетического исследования методом высокопроизводительного секвенирования с помощью таргетных панелей генов или секвенирования по Сенгеру для выявления наиболее частых мутаций в генах, ассоциированных с врожденными синдромами костномозговой недостаточности (ВСКМН) (например, с анемией Фанкони, врожденным дискератозом, синдромом Швахмана-Даймонда и другими) и/или синдромами предрасположенности к МДС/ОМЛ (например, мутаций в генах *GATA2, SAMD9, SAMD9L, RUNX1* и других). Возможно проведение молекулярно-генетического исследования другими методами (полноэкзомное секвенирование (ПЭС), полногеномное секвенирование (ПГС)) для дифференциальной диагностики с ВСКМН, синдромами предрасположенности к МДС/ОМЛ, врожденными дефектами иммунитета (ВДИ) [20,27,28].

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

**Комментарии:** Решение о необходимости проведения молекулярно-генетического исследования пациенту (и потенциальному донору в случае планируемой ТГСК), а также выбор метода исследования зависит от результатов обследования, характера цитопении, сроков получения результатов генетического тестирования, срочности начала лечения и выбора донора для трансплантации. При отсутствии лабораторных данных и/или доказанного генетического дефекта, подтверждающих ВСКМН, генетическое тестирование родственных доноров не показано и может привести к неоправданной задержке ТГСК. Важно помнить, что отрицательный результат молекулярно-генетического исследования не исключает ВСКМН или ВДИ. В настоящее время

недостаточно данных, чтобы проводить генетическое тестирование для пациентов без клинических, лабораторных или анамнестических факторов риска, указывающих на наличие ВСКМН, особенно если не планируется ТГСК от родственного донора. Решение следует принимать индивидуально, принимая во внимание ожидаемую пользу вследствие верификации генетического диагноза ВСКМН у конкретного пациента и потенциальную задержку в лечении, связанную с длительностью проведения некоторых молекулярно-генетических тестов (ПЭС, ПГС), а также невозможность исключения конституционального дефекта на основании отрицательных результатов генетического тестирования.

- **Рекомендуется** всем пациентам с АА с подозрением или выявлением ФН ~~на фебрильную нейтропению~~ ~~фебрильной нейтропенией~~ проведение микробиологического (культурального) исследования крови на стерильность ~~(микробиологического исследования крови на стерильность)~~ [115-118].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** микробиологическое исследование крови проводят до назначения антибактериальных препаратов системного действия. Взятие крови проводится из катетера венозного центрального (ЦВК) периферически вводимого, а в случае его отсутствия – из периферической вены при фебрильном подъеме температуры, эпизоде гипотермии, ознобе и/или нестабильности гемодинамики, появлении септикопиемических очагов. При наличии у пациента многоканального ЦВК и симптомах катетерной инфекции необходимо набирать образцы крови из каждого канала. Получение достоверных результатов возможно при правильном выборе флаконов и соответствии объема набираемой для исследования крови: детям до 10–12 кг - в педиатрические флаконы в объеме 1–3 мл, детям старше трех лет - в аэробные флаконы в объеме 6–10 мл (наиболее оптимально использовать автоматический анализатор для гемокультур). При возможной анаэробной этиологии инфекционного процесса — в анаэробные флаконы, при подозрении на грибковую инфекцию - в микотические. Во избежание контаминации и ~~последующей~~ ложной интерпретации необходимо четкое соблюдение техники асептики при заборе и инокуляции крови. Для повышения чувствительности исследования показано проведение двух- или трехкратного взятия крови в течение первых суток лихорадки. После верификации микроорганизма дальнейшие исследования крови проводят через 24-48 часов от назначения антибактериальной терапии и до получения первого отрицательного результата. Повторное микробиологическое исследование крови необходимо проводить при персистенции ФН в течение 72 часов, а также перед эскалацией антибактериальной терапии [115-118]. ~~Для микробиологического исследования крови используют автоматический анализатор для гемокультур.~~

- **Рекомендуется** всем пациентам с АА с ~~фебрильной нейтропенией~~ при положительном результате микробиологического исследования крови определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам (наиболее оптимально – методом разведений – А26.30.004.003, с использованием автоматических анализаторов – А26.30.004.004) для назначения адекватного лечения [115–118].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарий:** С учетом растущей частоты антибиотикорезистентности необходимо проводить определение чувствительности, в том числе к антибактериальным препаратам системного действия группы резерва, а также определять детерминанты резистентности.

- **Рекомендуется** всем пациентам с АА при поступлении в стационар, а также перед началом специфической терапии или оперативного вмешательства проводить ~~госпитальный скрининг~~ микробиологическое (культуральное) исследование кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы с целью выявления колонизации слизистой оболочки грамотрицательными бактериями, устойчивыми к действию антибактериальных препаратов системного действия [119–122].

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

**Комментарий:** микробиологические исследования проводят для прецизионной антибиотической терапии в ходе лечения при наличии фебрильной лихорадки и инфекционных осложнений.

## **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- Всем пациентам при диагностике АА **рекомендуется** выполнить рентгенографию грудной клетки в прямой проекции, УЗ-исследование органов брюшной полости (печень, селезенка и лимфатические узлы) и почек, органов малого таза у девочек с целью исключения сопутствующей патологии [16,17,19].

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

- Пациентам с АА и получающим ИСТ с подозрением на инфекционные осложнения ИСТ (в первую очередь при наличии стойкой ФН в течение 72–96 часов, респираторной симптоматики в виде кашля, одышки, десатурации, болей в грудной клетке) **рекомендуется** КТ органов грудной полости с целью определения инфекционного поражения легких [29].

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

**Комментарии:** КТ органов грудной полости необходимо выполнить при развитии рефрактерной ФН даже при отсутствии какой-либо клинической симптоматики со стороны органов дыхательной системы. При выявлении признаков пневмонии необходимо выполнить трахеобронхоскопию и бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Объем исследования должен быть максимальным и, при необходимости, включать: молекулярно-биологическое исследование на респираторно-синтициальный вирус, аденовирус, вирусы гриппа, метапневмовирус, вирусы парагриппа, риновирусы, бокавирус, коронавирусы, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Pneumocystis jirovecii*, *Mycobacterium tuberculosis complex*, цитомегаловирус, микроскопическое исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные) и микобактерии туберкулеза, микробиологическое (культуральное) исследование на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, микробиологическое (культуральное) исследование на грибы (дрожжевые и мицелиальные), на легионеллу пневмонии, определение метаболитов грибов (галакоманнана). Наибольшая диагностическая ценность будет у результатов БАЛ, выполненного до назначения противoinфекционной терапии. Необходимо помнить, что рентгенологическое исследование легких у пациентов в нейтропении обладает низкой диагностической возможностью и его выполнение показано только для диагностики таких осложнений, как пневмо- или

гидроторакс, гидроперикард, а также для контроля положения ЦВК, плевральных дренажей или интубационной трубки [123,140,145,146,149].

**Рекомендуется** всем пациентам с АА с фебрильной нейтропенией в зависимости от клинических симптомов: при болях в животе и/или задержке стула более 3-х дней – ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и почек; ~~при наличии респираторной симптоматики в виде кашля, одышки, десатурации, болей в грудной клетке – компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости,~~ при признаках синусита – КТ придаточных пазух носа, гортани[123].

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

Комментарий: в зависимости от клинической ситуации проводятся комплексное УЗИ внутренних органов, эхокардиография (для исключения эндокардита), дуплексное сканирование вен верхних конечностей в проекции нахождения ЦВК (для исключения тромботических наложений, ассоциированных с ЦВК). КТ или МРТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза с контрастированием (для исключения поражения внутренних органов, кишечника), эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия (для исключения эрозивно-язвенного процесса, патологической инфильтрации)

## **2.5 Иные диагностические исследования**

- Всем пациенткам с начавшимися менструациями при диагностике АА **рекомендуется** консультация врача-акушера-гинеколога для исключения сопутствующей патологии и решения вопроса о назначении гормональных препаратов для остановки менструального цикла и профилактики маточных кровотечений [12,16,19].

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

- Пациентам при диагностике АА при наличии геморрагического синдрома и/или любых нарушениях зрения **рекомендуется** консультация врача-офтальмолога для исключения внутриглазного кровоизлияния [12,16,19].

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

- Пациентам при диагностике АА при наличии инфекционных, геморрагических и иных осложнений со стороны ЛОР-органов **рекомендуется** консультация врача-оториноларинголога для диагностики сопутствующей патологии [12,16,19].

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

Рекомендуется всем пациентам с АА с ФН и респираторной симптоматикой (клиникой ОРВИ) получение мазков со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки с проведением молекулярно-биологического исследования на респираторные вирусы: респираторно-синтициальный вирус, аденовирус, вирусы гриппа, метапневмовирус, вирусы парагриппа, риновирусы, бокавирус, коронавирусы, новую коронавирусную инфекцию COVID-19

~~на респираторные вирусы, включая~~ [124-126, 203].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4) .**

**Комментарий:** исследование мазков носоглотки и ротоглотки для определения респираторных вирусов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или выявление антигенов методом флюоресцирующих антител. Целесообразнов период сезонного роста заболеваемости ОРВИ или при наличии респираторной симптоматики. ~~выполняется, как правило, Обязательным является исследование на новую коронавирусную инфекцию COVID-19 всех случаев ФН.~~

**Рекомендуется** всем пациентам с АА с фебрильной нейтропенией при наличии симптомов мукозита, стоматита или гингивита с целью диагностики и последующей этиотропной терапии

микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого из полости рта, микробиологическое (культуральное) исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, а также молекулярно-биологическое исследование соскоба из носоглотки на вирус простого герпеса (Herpes simplex virus)

[182-184].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4) .**

**Рекомендуется** всем пациентам с АА с фебрильной нейтропенией при наличии диареи определение токсинов возбудителя диффициального клостридиоза (*Clostridium difficile*) в образцах фекалий, а также определение следующих маркеров вирусов, ассоциированных с диарейным синдромом: определение антигенов ротавирусов (*Rotavirus gr.A*) в образцах

фекалий либо молекулярно-биологическое исследование фекалий на ротавирусы (Rotavirus gr.A), определение антигенов норовирусов (Norovirus) в образцах фекалий либо молекулярно-биологическое исследование фекалий на калицивирусы (норовирусы, саповирусы) (Caliciviridae (Norovirus, Sapovirus)), определение антигенов аденовирусов (Adenovirus) в образцах фекалий либо молекулярно-биологическое исследование фекалий на аденовирусы (Adenovirus).

[127–129].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).**

**Рекомендуется** всем пациентам с АА с фебрильной нейтропенией длительностью от 7 дней и более проводить мониторинг метаболитов грибов (галактоманновый антиген грибов рода аспергилл) [130–132].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).**

**Комментарий:**

*определение галактоманна в крови может проводиться только пациентам с нейтропенией, не получающим профилактику противогрибковыми препаратами, активными в отношении плесневых грибов, с периодичностью 2 раза в неделю.*

**Рекомендуется** всем пациентам с АА с фебрильной нейтропенией при выявлении пневмонии ~~проводить~~ ~~определения~~ проводить определение метаболитов грибов (галактоманна) в жидкости БАЛ [131–133].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).**

**Комментарий:** *При невозможности выполнения бронхоскопии определение галактоманна можно проводить в сыворотке крови.*

**Рекомендуется** всем пациентам с АА с фебрильной нейтропенией при наличии очагов в печени определение метаболитов грибов в крови (манновый антиген грибов рода кандиды) и исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения (антител к грибам рода кандиды) для исключения диссеминированного/инвазивного кандидоза [134, 135].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**



**Комментарий:** сочетание фебрильной нейтропении и очагового поражения печени/селезенки требует исключения диссеминированного/инвазивного кандидоза.

**Рекомендуется** всем пациентам с АА с гематологическими заболеваниями с фебрильной нейтропенией при подозрении на инфекцию центральной нервной системы определение антигена грибов рода Криптококкус (*Cryptococcus spp*) в спинномозговой жидкости

- [136].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий:**

для выявления криптококка могут выполняться иные методы, в том числе определение ДНК, микроскопия. В связи с неспецифической клинико-радиологической картиной помимо криптококковой инфекции центральной нервной системы в диагностический поиск необходимо включать инвазивные микозы, токсоплазмоз, листериоз, герпес-вирусную инфекцию, микобактериозы, в том числе атипичные.

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

Современная стратегия лечения детей с АА включает трансплантацию аллогенных гемопоэтических клеток (костного мозга или мобилизованных колониестимулирующими факторами (L03АА по АТХ классификации, Г-КСФ) гемопоэтических предшественников периферической крови) от HLA-геноидентичного донора или комбинированную ИСТ, включающая два основных, обладающих выраженным иммуносупрессивным действием без сопутствующей миелотоксичности препарата: иммуноглобулин антиtimoцитарный\*\* (АТГ\*\*) и #циклоsporин\*\* (#ЦсА\*\*) [30–33].

HLA-типирование пациентов с АА и сиблингов должно проводиться сразу после установления диагноза. При наличии родственного полностью совместимого донора должна быть проведена консультация пациентов с АА в трансплантационном центре.

Кроме того, патогенетическая терапия пациентов с АА может включать помимо препаратов с иммуносупрессивным действием (АТГ\*\*, #ЦсА\*\*) лекарственные препараты, направленные на активацию пролиферации клеток-предшественниц кроветворения – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и стимулятор рецептора тромбопоэтина элтромбопаг. Клиническое использование элтромбопага\*\* может сопровождаться моно-, би-, трехлинейным гематологическим ответом пациентов с рефрактерной АА, а его применение в программах комбинированной терапии пациентов с АА достоверно повышает частоту достижения полного ответа и общую выживаемость пациентов [34]. Программа лечения может включать хелаторную терапию. Заместительная гемотрансфузионная терапия эритроцитной массой и концентратом тромбоцитов является основополагающим звеном, обеспечивающим безопасность пациента до восстановления гемопоэза [15,16,35]. Спленэктомия у детей с АА не показана.

Информация о проведении аллоТГСК у детей с АА представлена в приложении А3.1.

### **3.1 Аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток от HLA-геноидентичного донора**

- Всем детям с АА, имеющим HLA-геноидентичного (совместимого по 9/10 или 10/10 аллелям – А, В, С, DRB1, DQB1) донора, **рекомендуется** аллогенная трансплантация гемопоэтических клеток (см. приложение А3.1) [30–33,36].

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

**Комментарии:** трансплантация должна выполняться в стерильном боксе с HEPA-фильтрованным воздухом под позитивным давлением. Смена стерильного постельного белья производится не реже одного раза в сутки или чаще, в случае его загрязнения. Пациент получает низкобактериальную пищу – т. е. тщательно термически обработанную, с исключением сырых овощей и фруктов, сырокопченостей, конфет, чипсов, «живых» йогуртов и других кисломолочных продуктов, содержащих живые бактерии, а также продуктов, содержащих специи ~~дрожжевого хлеба~~.

Предпочтительна трансплантация костного мозга, а не Г-КСФ мобилизованных гемопоэтических предшественников периферической крови [37]. Использование последних возможно при отказе донора/законных представителей и при значительном превышении веса тела реципиента веса тела донора.

Всем детям с АА после алло-ТГСК **рекомендуется** после восстановления кроветворения после алло-ТГСК выполнение анализа на химеризм на дни +30, +100, +360 от трансплантации. Дополнительные исследования химеризма необходимы при ухудшении функции трансплантата – т. е. повторном развитии анемии и/или гранулоцитопении и/или тромбоцитопении, не связанных с частыми причинами дисфункции трансплантата (реактивация латентной цитомегаловирусной инфекции и лечение ганцикловиром\*\*) [19,22,36].

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

- Всем детям с АА в посттрансплантационном периоде **не рекомендуется** плановое использование Г-КСФ [36].

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

**Комментарии:** при развитии неконтролируемой антибактериальными препаратами системного действия бактериальной инфекции, любой грибковой инфекции, или при наличии неполностью купированных инфекционных осложнений на момент начала режима кондиционирования возможно назначение Г-КСФ со дня +5 от проведения трансплантации в дозе 5 мкг/кг веса тела ежедневно подкожно или внутривенно.

Всем детям с АА после восстановления кроветворения после алло-ТГСК **рекомендуется** выполнение анализа на химеризм на дни +30, +100, +360 от трансплантации. Дополнительные исследования химеризма необходимо при ухудшении функции трансплантата [36].

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

### **3.2 Комбинированная иммуносупрессивная терапия в качестве первой линии патогенетической терапии АА**

- Всем детям с АА, не имеющим HLA-геноидентичного донора или при наличии у донора противопоказаний к донации **рекомендуется** комбинированная иммуносупрессивная терапия (ИСТ) лошадиным АТГ\*\* в дозе 40 мг/кг в сутки в течение 4 дней [36,38,43,110].

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

- Всем детям с АА, которым проводится курс ИСТ, **рекомендуется** проведение профилактики инвазивных микозов: позаконазолом\*\*

(детям старше 13 лет), вориконазолом\*\* (старше 2-х лет), итраконазолом или другими противогрибковыми препаратами системного действия ~~Амфотерицином В [липосомальным]~~ [39].

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

**Комментарии:** прием противогрибковых препаратов системного действия продолжается до повышения гранулоцитов выше  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , Профилактическое назначение ко-тримоксазола [Сульфаметоксазол+Триметоприм]\*\*, учитывая крайнюю редкость пневмоцистной пневмонии у реципиентов ИСТ, не показано.

- Всем детям с АА, которым проводится курс ИСТ, **рекомендуется** длительная терапия #циклоспорином\*\* (#ЦсА\*\*). #ЦсА\*\* назначается с 1-го дня от начала курса лошадиным АТГ\*\*. Начальная доза препарата – 5 мг/кг в сутки, перорально, с разделением на 2 приема. В дальнейшем суточная доза изменяется в зависимости от индивидуальной фармакокинетики и индивидуальной переносимости препарата. Целевая резидуальная (то есть взятая перед приемом) концентрация #ЦсА\*\* в цельной крови должна составлять 150-300 нг/мл. При полном отсутствии гематологического ответа (180-200 дней от начала первого курса АТГ\*\*; 90 дней после второго курса АТГ\*\*) #ЦсА\*\* отменяется до проведения трансплантации гемопоэтических клеток. При достижении любого гематологического ответа #ЦсА\*\* продолжается в течение не менее 18 месяцев и не менее 6 месяцев от достижения плато гематологического ответа. При достижении стабильного наилучшего ответа, общей длительности терапии не менее 18 месяцев и отсутствии роста показателей крови в течение 6 месяцев #ЦсА\*\* снижается по 5% от дозы каждые 2 недели. Всего полная отмена препарата занимает 40 недель. [19,42,47].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** При развитии почечной токсичности (повышение мочевины и креатинина), неконтролируемой двумя препаратами артериальной гипертензии и печеночной токсичности #ЦсА\*\*

останавливается полностью, независимо от дозы и концентрации в крови. После полного купирования токсичности #ЦсА\*\* возобновляется в суточной дозе, равной  $\frac{1}{2}$  дозы, на которой развилась токсичность. При повышении уровня #ЦсА\*\* в цельной крови выше 350 нг/мл проводится снижение суточной дозы #ЦсА\*\* для вхождения в терапевтический коридор. Средняя суточная доза #ЦсА\*\* на протяжении курса лечения определяется переносимостью и уровнем достигнутой концентрации. Не следует пытаться повышать дозу #ЦсА\*\* до терапевтической при плохой переносимости. Если достижение концентрации в рамках «терапевтического коридора» невозможно, следует удовлетвориться максимально переносимой дозой препарата.

- Всем детям с АА во время проведения курса ИСТ, **не рекомендуется** назначение Г-КСФ [36].

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

- Пациентам, начавшим курс АТГ\*\* с неполностью купированной бактериальной или грибковой инфекцией или при развитии такой инфекции **рекомендуется** после завершения курса АТГ\*\* назначение Г-КСФ [19,40].

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

**Комментарии:** при отсутствии повышения гранулоцитов выше  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  в течение 42 дней Г-КСФ отменяется. При повышении гранулоцитов выше  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  дальнейший режим введения и дозировка Г-КСФ подбирается индивидуально с целью поддержания гранулоцитов выше  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  в каждый из дней терапии.

- Всем детям с АА, которым проводится курс ИСТ, одновременно с началом стандартной ИСТ (с 1-го дня АТГ) **рекомендуется** проведение терапии элтромбопагом\*\* в возрастных дозировках (см. инструкцию по применению лекарственного препарата, раздел «Первая линия терапии тяжелой апластической анемии») в течение 6 месяцев и более при достижении гематологического ответа. Применение элтромбопага\*\* в программах

комбинированной терапии пациентов с АА достоверно повышает частоту достижения частичного и полного ответа [41-43].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

- Пациентам с АА и наличием посттрансфузионной перегрузки железом **рекомендуется** применение хелаторной терапии деферазироксом\*\* (противопоказан пациентам в возрасте до 2 лет) в начальной дозе 10 мг/кг/сутки, с дальнейшим постепенным увеличением дозы до 30 мг/кг/сутки при отсутствии признаков токсичности препарата [44].

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

**Комментарии:** перегрузка железом должна быть подтверждена МРТ в режиме T2\*. При совместном применении #ЦсА\*\* и деферазирокса\*\* высока вероятность развития нарушений функции почек в связи с чем требуется регулярный мониторинг показателей креатинина и мочевины.

### **3.3 Терапия рефрактерных форм и рецидивов АА**

- Пациентам с рефрактерной АА **рекомендуется** проведение терапии #элтромбопагом\*\* в возрастных дозировках (см. инструкцию по применению лекарственного препарата, раздел «Первая линия терапии тяжелой апластической анемии») в течение 6 месяцев и более при достижении гематологического ответа [45,46].

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

**Комментарии:** начало терапии #элтромбопагом\*\* возможно совместно с началом второго курса АТГ\*\* или при отсутствии эффекта от проведенных 2х курсов комбинированной ИСТ лошадиным АТГ\*\* в сочетании с #ЦсА\*\* и отсутствии возможности проведения алло-ТКМ от альтернативного донора. Также терапия элтромбопагом возможна как при сохранении односторонней цитопении (тромбоцитопении), так и панцитопении для улучшения полученных результатов лечения.

- Пациентам с рефрактерной АА **рекомендуется** проведение повторного курса терапии лошадиным АТГ\*\* через 3-6 месяцев при отсутствии эффективности после 1-го курса. [19,36].

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

**Комментарии:** в настоящее время для повторного курса терапией выбора является также лошадиный АТГ\*\*. Альтернативой является кроличий АТГ\*\* в курсовой дозе 17,5 мг/кг вводимой за 5 дней.

- Пациентам с констатированной рефрактерностью к 1-му курсу терапии АТГ\*\* **рекомендуется** консультация в трансплантационном центре с целью оценки возможности проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток крови или костного мозга от неродственного или гаплоидентичного донора [22,36].

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

- Пациентам с «зависимостью от #циклоспорина\*\*» (усугублением цитопении/рецидивом на фоне постепенного снижения дозы или сразу после полной отмены) **рекомендуется** возобновление терапии #ЦсА\*\* в прежней дозе (см. раздел 3.2 «Комбинированная иммуносупрессивная терапия в качестве первой линии патогенетической терапии АА» данных рекомендаций) даже при отсутствии трансфузионной зависимости [33,47].

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

**Комментарии:** при отсутствии эффекта через 2-3 месяца – обсуждение вопроса о проведении курса АТГ\*\*.

- Пациентам при развитии рецидива АА **рекомендуется** проведение повторного курса лошадиного АТГ\*\* в прежнем режиме дозирования [36].

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



- Пациентам с АА **не рекомендуется** проведение терапии кортикостероидами системного действия [12,16].

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

**Комментарии:** терапия глюкокортикоидными гормонами не является патогенетической для АА. Применение глюкокортикоидных гормонов целесообразно лишь для профилактики ранних (анафилаксия, лихорадка, ознобы, сыпи) и поздних осложнений (сывороточная болезнь) терапии АТГ\*\* в течение 14–21 дня от начала курса АТГ\*\*.

- Пациентам с АА при наличии показаний **рекомендуется** проведение заместительной трансфузионной терапии компонентами крови [12,16,35].

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

**Комментарии:** лечение лошадиным АТГ\*\* и #ЦСА\*\* невозможны без современной заместительной трансфузионной терапии компонентами крови. В первую очередь это касается использования эритроцитной массы и тромбоконцентрата, алгоритм применения которых определяется тяжестью течения болезни, то есть выраженностью анемического и геморрагического синдромов и этапом терапии.

Для купирования анемического синдрома при АА должна использоваться эритроцитная масса, очищенная от лейкоцитов и тромбоцитов, с учетом фенотипа эритроцитов донора и реципиента. Для однократного переливания донорских тромбоцитов используют следующий расчет 1 доза тромбоконцентрата ( $0,5-0,7 \times 10^{11}$  тромбоцитов) на 10 кг массы пациента, полученного от одного донора. Трансфузии проводят перед каждым введением АТГ\*\*, далее – в зависимости от числа тромбоцитов в крови, наличия и тяжести геморрагического синдрома.

### **3.4 Сопроводительное лечение пациентов с АА.**

Всем пациентам младше 18 лет с АА в период лечения при развитии анемического синдрома, кровотечения, высокого риска геморрагического синдрома **рекомендуется** проведение гемотрансфузионной поддержки препаратами крови (см. Приложение А3.3) [106–108].

#### **Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)**

**Комментарии:** Гемотрансфузионная поддержка проводится в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 28 октября 2020 г. N 1170н "Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология", зарег. в Минюсте РФ 27.11.2020 №61123, который регламентирует порядок гемотрансфузионной поддержки пациентов, нуждающихся в оказании такого рода медицинской помощи. В качестве дополнительного руководства возможно использование методических руководств и учебных пособий, описывающих алгоритм выбора компонента крови, расчет дозы и показания к проведению гемотрансфузии [111].

Всем пациентам ~~младше 18 лет~~ с АА на период интенсивной терапии **рекомендуется** установка порта/катетера инфузионного/инъекционного имплантируемого\*\*\* [112–114].

#### **Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

**Комментарии:** наличие центрального венозного катетера, обеспечивающего возможность мониторинга центрального венозного давления, частых заборов крови и высокую скорость введения жидкостей является абсолютно необходимым на начальных этапах терапии и у пациентов группы высокого риска, получающих интенсивное лечение, в том числе ТГСК.

**Рекомендуется** всем пациентам с АА с ФН в течение не более 60 минут инициировать эмпирическую терапию бета-лактамамным антибактериальным препаратом (комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз; цефалоспорины третьего либо четвертого поколения) с активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая синегнойную палочку. Выбор стартовой терапии зависит от соматического состояния пациента,

результатов скрининга и предшествующего инфекционного анамнеза пациента, локальных эпидемиологических данных и рекомендаций [115,137-140].

**Уровень убедительности рекомендаций — С (уровень достоверности доказательств — 5).**

**Рекомендуется** **всем** пациентам с **АА** стандартной группы риска назначение цефалоспоринов (ЦФ) 3 поколения [42,43,185].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4) .**

**Рекомендуется** **всем** пациентам с **АА** высокой группы риска при стабильном клиническом состоянии (адекватный уровень сознания, нормальные показатели гемодинамики, отсутствие клиники локальной инфекции) назначение бета-лактаменных антибактериальных препаратов (комбинации пенициллинов, включая ингибиторы бета-лактамаз; цефалоспорины третьего либо четвертого поколения) в режиме монотерапии.

Дополнительно может быть назначен аминогликозидов и/или антибиотиков гликопептидной структуры, в зависимости от клинической картины, локальных рекомендаций и колонизации пациента [119, 121-123, 138, 141-144].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4) .**

**Комментарии:** модификацию противомикробной терапии проводят на основании клинических симптомов, результатов инструментальных и микробиологических исследований. При сохранении фебрилитета и стабильном клиническом состоянии пациентов, допустимо ожидать клинического ответа на стартовую антибактериальную терапию в течение 48-72-х часов, поскольку лихорадка не является единственным показателем тяжести инфекционного процесса. Назначение карбапенемов в качестве антибактериальных препаратов системного действия первой линии при фебрильной нейтропении обосновано у пациентов с тяжелыми инфекциями, при поражении брюшной, параректальной областей, при развитии сепсиса.

**Рекомендуется** пациентам с **АА** и персистирующей **ФН** учитывать результаты микробиологических (культуральных) исследований кала на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы для назначения прецизионной антибактериальной терапии. В связи с высоким уровнем летальности пациентов с **АА** и **ФН** при развитии грамотрицательного сепсиса, вызванного микроорганизмами, резистентными к действию антибиотиков (в том числе карбапенемам) необходимо назначать препараты резервной группы [186-189, 199].

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

*Рекомендуется* пациентам с АА при развитии тяжелых инфекций, признаков сепсиса, септического шока назначение бета-лактамов антибактериальных препаратов наиболее широкого спектра действия (карбапенемы) в сочетании с аминогликозидами и ванкомицином\*\* - в максимальных дозах, предпочтительно пролонгированными инфузиями в связи с нарушением клиренса и перераспределением жидкости в организме. Пациентам с колонизацией резистентными бактериями – назначение препаратов группы резерва (в соответствии с данными антибиотикограммы). ~~При развитии тяжелых инфекционных осложнений и/или сепсиса антибактериальные препараты системного действия назначаются~~ Препаратами резервной группы являются колистиметат натрия, полимиксин В\*\*, тигециклин\*\*, цефтолозан+[тазобактам]\*\*, цефтазидим+[авибактам]\*\* (в некоторых ситуациях в комбинации с азтреонамом) [186-189,201].

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

**Рекомендуется** **всем** пациентам с **АА** при сохранении фебрилитета в течение 96-120 часов, несмотря на проводимую эмпирическую антибактериальную терапию первой и второй линий, и отсутствие очагов инфекции начало эмпирической противогрибковой терапии [123, 145-148] .

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**  
**Комментарий** В связи с тем, что пациенты группы высокого риска зачастую получают профилактику препаратами, активными в отношении плесневых грибов, необходимо принимать во внимание вид препарата, дозу, путь введения, при возможности - концентрацию в сыворотке крови. Если пациент получал пероральную форму данных препаратов, и концентрация в крови оказалась терапевтической, то их необходимо отменить и назначить эмпирическую терапию другими противогрибковыми препаратами системного действия (каспофунгин\*\*, микафунгин\*\*, анидулафунгин либо Амфотерицин В [липосомальный]). В тех случаях, когда концентрация оказалась ниже терапевтической, пероральные формы препаратов нужно отменить и назначить вориконазол\*\* внутривенно с целью достижения эффективной концентрации. Если, несмотря на достижение терапевтической концентрации вориконазола\*\* в крови, сохраняется стойкий фебрилитет, то необходимо перейти к стратегии эмпирической противогрибковой терапии. Продолжать эмпирическую терапию следует до выхода пациента из агранулоцитоза [148-151]. Амфотерицин В\*\* дезоксихолат в эмпирической терапии у детей не применяется.

Пациентам с АА стратегия упреждающей противогрибковой терапии **рекомендуется** в клиниках с возможностью незамедлительного выполнения полного комплекса диагностических мероприятий (КТ органов грудной полости , бронхоскопия с последующим исследованием жидкости БАЛ, при необходимости – выполнение биопсии) и проводится **всем** пациентам с **АА** с ФН и выявленными при обследовании признаками инвазивного микоза [123, 147-149].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Всем пациентам с АА при развитии кандидемии/инвазивного кандидоза **рекомендуется** назначение терапии противогрибковыми препаратами системного действия [137, 138, 147-150]:

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

*Комментарии к противогрибковой терапии*

- Каспофунгин\*\* в дозе 70 мг/м<sup>2</sup> – 1 сутки (максимально 70 мг/сут), далее 50 мг/м<sup>2</sup>/сут (максимально 50 мг/сут) детям старше трех месяцев
- Микафунгин\*\* 100 мг один раз в сутки внутривенно или 2–4 мг/кг в сутки (детям первого месяца жизни доза может быть увеличена до 10 мг/кг/сут)
- Анидулафунгин в дозе 200 мг в первые сутки, далее по 100 мг 1 раз в сутки или 3 мг/кг в первые сутки, далее 1,5 мг/кг/сутки – детям старше одного месяца (препарат выбора для пациентов с печеночной недостаточностью)
- Амфотерицин В [липосомальный] 3 мг/кг/сут (для детей старше 1 месяца)
- Вориконазол\*\* (детям до 12 лет и менее 40 кг нагрузочная доза 18 мг/кг/сут за 2 введения – первые сутки, далее 16 мг/кг/сут за 2 введения; старше 12 лет – 12 мг/кг/сут за 2 введения первые сутки, далее 8 мг/кг/сут за 2 введения. Терапию вориконазолом\*\* всегда начинают с внутривенной формы;
- Амфотерицин В [липидный комплекс] 5 мг/кг/сут;

Всем пациентам с АА и нейтропенией и/или при гемодинамической нестабильностью Флюконазол\*\* **не рекомендуется** для назначения в [148].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

При развитии инвазивного аспергиллеза всем пациентам с АА **рекомендуется** незамедлительное начало внутривенной противогрибковой терапии [50-56].

**Уровень убедительности рекомендаций 5 (уровень достоверности доказательств С).**

- Для детей с АА старше двух лет **в качестве препарата первой линии рекомендован** вориконазол\*\* (начало терапии всегда с внутривенных форм с дальнейшим переходом при стабилизации процесса на пероральный прием). [148, 149, 153]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4) .**

- **Всем пациентам с АА рекомендован** мониторинг терапевтической концентрации вориконазола\*\* в сыворотке крови и поддержание ее в диапазоне 1,0–4,0 мкг/мл [195,196];

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5) .**

- *#Изавуконазол в нагрузочной дозе 10 мг/кг х 3 р/сут в течение двух дней (максимально 200 мг), далее по 10 мг/кг/сут внутривенно или перорально – детям от 1 года; детям от 6 месяцев до 1 года разовая доза составляет 6 мг/кг. Контроль концентрации препарата в сыворотке крови не требуется. В связи с отсутствием регистрации педиатрических показаний является препаратом второй линии терапии [197,198];*
- **Амфотерицин В [липосомальный] в дозе 3–5 мг/кг/сут; (для детей старше 1 месяца)**
- **Амфотерицин В [липидный комплекс] 5 мг/кг/сут;**
- *Комбинированная терапия вориконазол\*\*/амфотерицин В\*\* + препарат из группы другие противогрибковые препараты системного действия (каспофунгин\*\*, микафунгин\*\*, анидулафунгин) ~~эхинокандин~~*
- *Терапия назначается на длительный срок (до окончания действия факторов риска) – не менее 12 недель. При развитии инвазивного аспергиллеза на фоне предшествующей противогрибковой профилактики производными триазола (вориконазол\*\*, позаконазол\*\*) необходима смена класса препарата на Амфотерицин В [липосомальный]/ Амфотерицин В [липидный комплекс]. При развитии грибкового поражения ЦНС, почек, костей препаратами с наилучшей биодоступностью являются вориконазол\*\* и #изавуконазол. При развитии почечной недостаточности введение внутривенной формы вориконазола\*\* противопоказано. При возобновлении действия факторов риска и подтвержденном ранее инвазивном микозе необходимо проводить*

вторичную профилактику. ~~вориконазол\*\*~~ необходимо использовать. [151-154]

**Рекомендовано** всем пациентам с АА при развитии инвазивного мукормикоза незамедлительное проведение комбинированной терапии, включающей противогрибковые препараты системного действия **и хирургическое вмешательство** [50,57-59].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии:**

- Амфотерицин В [липосомальный] в дозе 5 – 10 мг/кг/сут (при развитии церебрального поражения рекомендованы максимальные дозы; для детей старше 1 месяца);
- Амфотерицин В [липидный комплекс] в дозе 5 – 7,5 мг/кг/сут;
- #Изавуконазол в нагрузочной дозе 10 мг/кг x 3 р/сут в течение двух дней (максимально 200 мг), далее по 10 мг/кг/сут (максимально 200 мг). Контроль концентрации препарата в сыворотке крови не требуется. В связи с отсутствием регистрации педиатрических показаний является препаратом второй линии терапии[197,198];
- Комбинированная терапия противогрибковыми препаратами системного действия может быть рассмотрена в качестве терапии спасения в случае крайне агрессивного течения заболевания либо в качестве терапии второй линии: амфотерицин В [липосомальный] **или** [липидный комплекс]\*\* + позаконазол\*\* (детям старше 13 лет) или #изавуконазол и/или каспофунгин\*\* (детям старше трех месяцев) [202].
- Проведение хирургического вмешательства, мультидисциплинарная **тактика** ведения пациента.
- Позаконазол\*\* 15 – 20 мг/кг/сут (до 800 мг/сут за 4 приема) детям старше 13 лет. В связи с крайне вариабельной фармакокинетикой необходим мониторинг терапевтической концентрации препарата в сыворотке крови. Препарат назначается после стабилизации пациента, в том числе для долечивания и проведения вторичной профилактики.

#### **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**

- Пациентам с АА **рекомендуется** медицинская реабилитация в отношении осложнений основного заболевания и проведенного лечения [48, 49].

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

**Комментарии:** *объем, длительность и характер реабилитационных мероприятий зависит от возраста пациента на момент постановки первичного диагноза и времени проведения реабилитационных мероприятий, объема проведенного лечения (иммуносупрессивная терапия, алло-ТГСК, гапло-ТГСК и д.р.), сопутствующей патологии. Реабилитация детей с апластической анемией должна начинаться с первого дня заболевания ребенка и продолжаться после окончания лечения на всех этапах динамического наблюдения.*

*Задачами госпитального этапа является комплексная медицинская реабилитация, направленная на лечение и профилактику развивающегося двигательного дефицита у пациентов, абилитацию и социализацию: проведение индивидуальных занятий лечебной физкультуры, гидрокинезиотерапии, кинезиотейпирования, психологической реабилитации. В рамках реабилитации проводится социальная работа и абилитация, позволяющие ознакомить пациента и его законных представителей с изменяющимися условиями социальной среды и адаптировать его к условиям среды, физическим и психо-эмоциональным нагрузкам после окончания интенсивного стационарного лечения.*

*В программе принимают участие педагоги (дошкольного и школьного образования), социальные работники, медицинские психологи и врачи разных специальностей (врачи по медицинской реабилитации, врачи-неврологи, врачи-офтальмологи и т.д.).*

*Реабилитация проводится в рамках существующего Порядка в 3 этапа. Частота проведения реабилитационных мероприятий на 2-м и 3-м этапах реабилитации зависит от статуса пациента.*

*Диспансерное наблюдение пациентов проводится в соответствии с Приказом Минздрава России от 10.06.2021 №629н.*





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

*Методов профилактики АА в настоящее время не существует.*

- Всем пациентам с АА **рекомендуется** диспансерное наблюдение у врача-гематолога для ранней диагностики рецидивов, клональных осложнений и своевременного начала их лечения [8,9,12].

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

**Комментарии:** частота наблюдения пациентов с АА после завершения лечения не регламентирована. В течение первого года после завершения лечения пациент должен наблюдаться у гематолога не реже 1 раза в 3 месяца. Далее частота наблюдения устанавливается гематологом индивидуально, в зависимости от общего состояния и самочувствия пациента, осложнений проведенной терапии, достигнутого ответа на терапию, но не должна быть реже 1 раза в год. При диспансерном наблюдении, кроме осмотра пациента и сбора анамнеза и жалоб, необходимо выполнять общий (клинический) анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы. Остальные методы обследования могут применяться на усмотрение гематолога при наличии показаний. Для оценки клональной эволюции в ПНГ, МДС/ОМЛ проводится контроль размера ПНГ-клона в крови, анализ аспирата костного мозга с применением морфологического и цитогенетического исследований 1 раз в год.

Следует учесть, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

### **Показания для плановой госпитализации:**

- 1) Проведение курса терапии АТГ\*\*;
- 2) Проведение трансплантации костного мозга;
- 3) Профилактические трансфузии донорских компонентов крови;
- 4) Обследование пациента, в том числе включающее биопсии и инвазивные вмешательства, в случаях, когда оно не может быть проведено амбулаторно;
- 5) Плановое хирургическое вмешательство.

### **Показания для экстренной госпитализации:**

- 1) Развитие инфекционных и/или геморрагических осложнений;
- 2) Глубокая тромбоцитопения и/или анемия, требующие экстренных заместительных трансфузий.

### **Показания к выписке пациента из стационара:**

- 1) После проведенного курса АТГ\*\* или трансплантации костного мозга – наблюдение в амбулаторном режиме или в режиме стационара кратковременного лечения;
- 2) Купирование геморрагических и/или инфекционных осложнений в полном объеме;
- 3) Выполненный комплекс диагностических и лечебных мероприятий.

**7. Дополнительная информация (в том числе факторы,  
влияющие на исход заболевания или состояния)**

*Нет*

## Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Пациенту с подозрением на апластическую анемию выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	Да/нет
2.	Пациенту с установленной апластической анемией выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый 2 раза в неделю до достижения ответа на лечение, далее 1 раз в месяц	Да/нет
3.	Пациенту с подозрением на апластическую анемию выполнено получение цитологического препарата костного мозга путем пункции передних или задних гребней подвздошных костей, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)	Да/нет
4.	Пациенту с подозрением на апластическую анемию выполнено цитогенетическое исследование клеток костного мозга	Да/нет
5.	Пациенту с установленной апластической анемией, не кандидату на трансплантацию костного мозга, без противопоказаний против иммуносупрессивной терапии проведена комбинированная иммуносупрессивная терапия	Да/нет
6.	Пациенту с установленной апластической анемией до начала терапии и его сиблингам выполнено HLA-типирование	Да/нет

## Список литературы

1. Isidori A. et al. Iron toxicity - Its effect on the bone marrow. // *Blood Rev.* England, 2018. Vol. 32, № 6. P. 473–479.
2. Marsh J.C.W., Kulasekararaj A.G. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? // *Blood.* 2013. Vol. 122, № 22. P. 3561–3567.
3. Frickhofen N. et al. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-Year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia // *Blood.* 2003. Vol. 101, № 4. P. 1236–1242.
4. Kulasekararaj A.G. et al. Somatic mutations identify a subgroup of aplastic anemia patients who progress to myelodysplastic syndrome // *Blood.* 2014. Vol. 124, № 17. P. 2698–2704.
5. Afable M.G., Tiu R. V, Maciejewski J.P. Clonal Evolution in Aplastic Anemia // *Hematology.* 2011. № 1. P. 90–95.
6. Pu J.J. et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients presenting as aplastic anemia // *Eur. J. Haematol.* 2011. Vol. 87, № 1. P. 37–45.
7. Socié G. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors // *Lancet.* 1996. Vol. 348, № 9027. P. 573–577.
8. Kulagin A. et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: Results of two-centre prospective study // *Br. J. Haematol.* 2014. Vol. 164, № 4. P. 546–554.
9. Li Y. et al. Long-term follow-up of clonal evolutions in 802 aplastic anemia patients: A single-center experience // *Ann. Hematol.* 2011. Vol. 90, № 5. P. 529–537.
10. Кулагин А.Д. et al. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // *Онкогематология.* 2014. Vol. 2. P. 20–28.
11. Kaufman D.W. et al. Relative incidence of agranulocytosis and aplastic anemia // *Am. J. Hematol.* 2006.
12. Killick S.B. et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. // *Br. J. Haematol.* England, 2016. Vol. 172, № 2. P. 187–207.
13. Dokal I. Dyskeratosis congenita. // *Hematology.* 2011. Vol. 2011. P. 480–486.
14. Soulier J. Fanconi anemia. // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2011. Vol. 2011. P. 492–497.
15. Marsh J.C.W. et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia // *Br. J. Haematol.* 2009. Vol. 147, № 1. P. 43–70.
16. Михайлова Е.А., Савченко В.Г. Протокол программного лечения больных апластической анемией: комбинированная иммуносупрессивная терапия // *Программное лечение заболеваний системы крови* / ed. В.Г.Савченко. Москва: Практика, 2012. P. 135–150.
17. Peslak S.A., Olson T., Babushok D. V. Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia // *Current Treatment Options in Oncology.* Springer New York LLC, 2017. Vol. 18, № 12.
18. Nielsen P. et al. Iron Stores in Patients with Myelodysplasia and Aplastic Anemia. // *Blood.* 2006. Vol. 108, № 11. P. 3726–3726.
19. Детская гематология. Клинические рекомендации / ed. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жуковская Е.В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 p.
20. Alter B.P. Diagnosis, genetics, and management of inherited bone marrow failure syndromes. // *Hematology.* 2007. P. 29–39.
21. 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.
22. Barone A. et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood.

- Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP) // *Blood Cells, Mol. Dis.* Elsevier B.V., 2015. Vol. 55, № 1. P. 40–47.
23. Frisch B., Lewis S.M. The bone marrow in aplastic anaemia: diagnostic and prognostic features // *J. Clin. Pathol.* 1974. Vol. 27, № 3. P. 231–241.
  24. Maciejewski J.P., Mufti G.J. Whole genome scanning as a cytogenetic tool in hematologic malignancies // *Blood.* 2008. Vol. 112, № 4. P. 965–974.
  25. Maciejewski J.P. et al. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia // *Blood.* 2002. Vol. 99, № 9. P. 3129–3135.
  26. Gupta V. et al. Clinical relevance of cytogenetic abnormalities at diagnosis of acquired aplastic anaemia in adults // *Br. J. Haematol.* 2006. Vol. 134, № 1. P. 95–99.
  27. Babushok D.V., Bessler M., Olson T.S. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults // *Leuk Lymphoma.* 2016. Vol. 57, № 3. P. 520–536.
  28. Shimano K.A. et al. Diagnostic work-up for severe aplastic anemia in children: Consensus of the North American Pediatric Aplastic Anemia Consortium // *Hematology.* 2021. Vol. 96, № 11. P. 1491–1504.
  29. Zar H.J., Andronikou S., Nicol M.P. Advances in the diagnosis of pneumonia in children // *BMJ. British Medical Journal Publishing Group,* 2017. Vol. 358.
  30. Михайлова Е.А. et al. Комбинированная иммуносупрессивная терапия больных апластической анемией: повторные курсы антитимоцитарного глобулина // *ГЕМАТОЛОГИЯ И ТРАНСФУЗИОЛОГИЯ.* 2014. Vol. 59, № 4. P. 11–18.
  31. Young N.S., Bacigalupo A., Marsh J.C.W. Aplastic Anemia: Pathophysiology and Treatment // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010. Vol. 16, № 1. P. S119–S125.
  32. Bacigalupo A. How I treat acquired aplastic anemia // *Blood.* 2017. Vol. 129, № 11. P. 1428–1436.
  33. Scheinberg P., Young N.S. How I treat acquired aplastic anemia. // *Blood.* 2012. Vol. 120, № 6. P. 1185–1196.
  34. Desmond R. et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug // *Blood.* 2014. Vol. 123, № 12. P. 1818–1825.
  35. Kelsey P. et al. Guidelines for the use of platelet transfusions // *Br. J. Haematol.* 2003. Vol. 122, № 1. P. 10–23.
  36. Hartung H.D., Olson T.S., Bessler M. Acquired Aplastic Anemia in Children // *Pediatr. Clin. North Am.* NIH Public Access, 2013. Vol. 60, № 6. P. 1311.
  37. Bacigalupo A. et al. Bone marrow versus peripheral blood as the stem cell source for sibling transplants in acquired aplastic anemia: Survival advantage for bone marrow in all age groups // *Haematologica.* 2012. Vol. 97, № 8. P. 1142–1148.
  38. Scheinberg P. et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365, № 5. P. 430–438.
  39. Chen M. et al. Posaconazole as primary prevention of fungal infection in intensive immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2018. Vol. 39, № 2. P. 128–131.
  40. Valdez J.M. et al. Infections in patients with aplastic anemia // *Semin. Hematol. Semin Hematol.* 2009. Vol. 46, № 3. P. 269–276.
  41. Townsley D.M. et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia // *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376, № 16. P. 1540–1550.
  42. Goronkova O. et al. Efficacy of combined immunosuppression with or without eltrombopag in children with newly diagnosed aplastic anemia // *Blood Adv.* 2023. Vol. 7, № 6. P. 953–962.
  43. Guo H. et al. Safety and efficacy of eltrombopag in patients with aplastic anemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Hematology.* 2024.

- Vol. 29, № 1; 2335419.
44. Lee J.W. et al. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: A subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 14. P. 2448–2454.
  45. Hong Y. et al. Efficacy and Safety of Eltrombopag for Aplastic Anemia: A Systematic Review and Meta-analysis. // *Clin. Drug Investig.* 2019. Vol. 39, № 2. P. 141–156.
  46. Горонкова О.В. и соавт. Применение элтромбопага у детей и молодых взрослых с приобретенной апластической анемией // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2017. Vol. 16, № 2. P.17–25.
  47. Богачева Н.Ю., Шнейдер М.М., Масчан А.А. “Циклоспориновая зависимость” при лечении тяжелой апластической анемии у детей // *Гематология и трансфузиология*. 1996. Vol. 41, № 2. P. 18–21.
  48. Sanders J.E. et al. Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia // *Blood*. 2011. Vol. 118, №5. P. 1421–1428.
  49. L’Hotta A.J. et al. Clinical practice guideline and expert consensus recommendations for rehabilitation among children with cancer: A systematic review // *CA Cancer J Clin*. 2023. Vol. 73, № 5. P. 524–545.
  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. Danylesko I., Shimoni A., Nagler A. Treosulfan-based conditioning before hematopoietic SCT: more than a BU look-alike // *Bone Marrow Transplant*. 2012 471. Nature Publishing Group, 2011. Vol. 47, № 1. P. 5–14.



61. Ruutu T. How to use busulfan in conditioning for allogeneic transplantation // *Cell. Ther. Transplant. Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf*, 2018. Vol. 7, № 1. P. 18–20.
62. Langenhorst J.B. et al. Population Pharmacokinetics of Fludarabine in Children and Adults during Conditioning Prior to Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation // *Clin. Pharmacokinet. Springer*, 2019. Vol. 58, № 5. P. 627.
63. Yoshida N. et al. Conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation in children with acquired bone marrow failure: fludarabine/melphalan vs. fludarabine/cyclophosphamide // *Bone Marrow Transplant*. 2020 557. Nature Publishing Group, 2020. Vol. 55, № 7. P. 1272–1281.
64. 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.
65. 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. 177–183.
66. Watanabe N. et al. Relationship between tacrolimus blood concentrations and clinical outcome during the first 4 weeks after SCT in children // *Bone Marrow Transplant*. 2010 457. Nature Publishing Group, 2009. Vol. 45, № 7. P. 1161–1166.
67. Jacoby E. et al. Single agent post-transplantation cyclophosphamide as GVHD prophylaxis after HLA-matched related BMT for pediatric and young adult patients with hematologic malignancies // *Biol. Blood Marrow Transplant. NIH Public Access*, 2016. Vol. 22, № 1. P. 112.
68. Baron F. et al. Anti-thymocyte globulin as graft-versus-host disease prevention in the setting of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a review from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation // *Haematologica. Ferrata Storti Foundation*, 2017. Vol. 102, № 2. P. 224.
69. Koreth J. et al. Bortezomib-based immunosuppression after reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation: randomized phase II results // *Haematologica. Ferrata Storti Foundation*, 2018. Vol. 103, № 3. P. 522–530.
70. Wertheimer T. et al. Abatacept as salvage therapy in chronic graft-versus-host disease—a retrospective analysis // *Ann. Hematol*. 2021. Vol. 100, № 3. P. 779–787.
71. Drobyski W.R. et al. Tocilizumab for the Treatment of Steroid Refractory Graft-versus-Host Disease // *Biol. Blood Marrow Transplant. Elsevier*, 2011. Vol. 17, № 12. P. 1862–1868.
72. Abouelnasr A. et al. Defining the Role of Sirolimus in the Management of Graft-versus-Host Disease: From Prophylaxis to Treatment // *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2013. Vol. 19. P. 12–21.
73. Schäfer H. et al. A prospective single-center study on CN1-free GVHD prophylaxis with everolimus plus mycophenolate mofetil in allogeneic HCT // *Ann. Hematol*. 2021 1008. Springer, 2021. Vol. 100, № 8. P. 2095–2103.
74. Malard F. et al. Rituximab-based first-line treatment of cGVHD after allogeneic SCT: results of a phase 2 study // *Blood. Content Repository Only!*, 2017. Vol. 130, № 20. P. 2186–2195.
75. 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.
76. 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.
77. 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.

78. Nassar A. et al. Methotrexate for the Treatment of Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *J. Transplant.* Hindawi Limited, 2014. Vol. 2014. P. 1–10.
79. Kawashima N. et al. Prophylaxis and treatment with mycophenolate mofetil in children with graft-versus-host disease undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a nationwide survey in Japan // *Int. J. Hematol.* 2019 1094. Springer, 2019. Vol. 109, № 4. P. 491–498.
80. Khandelwal P. et al. The successful use of alemtuzumab for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease in pediatric patients // *Pediatr. Transplant.* *Pediatr Transplant*, 2014. Vol. 18, № 1. P. 94–102.
81. Vicent M.G. et al. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: Clinical and immunological results // *Am. J. Hematol.* John Wiley & Sons, Ltd, 2019. Vol. 94, № 3. P. 319–326.
82. Faraci M. et al. Etanercept as Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease in Pediatric Patients // *Biol. Blood Marrow Transplant.* Elsevier, 2019. Vol. 25, № 4. P. 743–748.
83. Sleight B.S. et al. Infliximab for GVHD therapy in children // *Bone Marrow Transplant.* 2007 405. Nature Publishing Group, 2007. Vol. 40, № 5. P. 473–480.
84. Albert M.H. et al. Oral graft vs. host disease in children - Treatment with topical tacrolimus ointment // *Pediatr. Transplant.* *Pediatr Transplant*, 2007. Vol. 11, № 3. P. 306–309.
85. Zangrilli A. et al. Treatment of disfiguring chronic graft versus host disease in a child with topical pimecrolimus // *Pediatr. Int. Pediatr Int*, 2010. Vol. 52, № 3. P. e161-3.
86. Baird K. et al. Imatinib Mesylate for the Treatment of Steroid-Refractory Sclerotic-Type Cutaneous Chronic Graft-versus-Host Disease // *Biol. Blood Marrow Transplant.* *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. Vol. 21, № 6. P. 1083–1090.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
  96. 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.
  97. 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.
  98. 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.
  99. 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.
  100. 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.
  101. 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.
  102. 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.
  103. 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.
  104. 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.
  105. Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group // Am. J. Clin. Oncol. 1982. Vol. 5, № 6. P. 649–655.
  106. Ye M. et al. Effectiveness of exercise rehabilitation on aplastic anemia patients receiving hematopoietic stem cell transplantation: study protocol for a randomized controlled trial // Trials. – 2024. – Т. 25. – №. 1. – С. 361.
  107. Bercovitz RS., Josephson CD. Transfusion considerations in pediatric hematology and oncology patients. Hematol Oncol Clin North Am. 2016; 30(3): 695-709. doi: 10.106/j.hoc.2016.01.010.
  108. Steiner ME, Zantek ND, Stanworth SJ, Parker RI, et al. Recommendations on RBC Transfusion Support in Children With Hematologic and Oncologic Diagnoses From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. Pediatr Crit Care Med. 2018 Sep;19(9S Suppl 1): 149-156.
  109. Shah N., Andrews J., Goodnough LT. Transfusions for anemia in adult and pediatric patients with malignancies. Blood Reviews. 2015; 29(5): 291-299. doi: 10.106/j.blre.2015.02.001
  110. Yoshimi A. et al. Comparison of the efficacy of rabbit and horse antithymocyte globulin for the treatment of severe aplastic anemia in children // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2013. – Т. 121. – №. 5. – С. 860-861.
  111. Трахтман П.Е., Старостин Н.Н., Новичкова Г.А., Ворожцов И.Н. Трансфузионная терапия в клинической практике: учеб. пособие / Национальный медицинский

- исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева. Москва, 2021. 76 с.
112. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. Москва: МЕДПРАКТИКА-М, 2009. 448 с.
  113. Румянцев А. Г. Федеральные клинические рекомендации по организации оптимально венозного доступа у детей с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями. / А. Г. Румянцев, А. А. Масчан, Д. Ш. Биккулова. – 2015.
  114. Венозный катетер. Использование, уход, контроль, осложнения: учебное пособие / Сацук А.В., Солопова Г.Г., Щукин В.В., Литвинов Д.В., Пименова О.В. Климова Н.А., Щемелинская Ю.Л., Масчан А.А., Новичкова Г.А. – М. АО «Информатика», 2023. - 152 с.: ил. ISBN 978-5-6049537-2-3.115. Erin Gatz et al. Prevention and treatment of acute grft-versus-host disease in children, adolescents and young adults. *Biol Blood marrow Transplant* 2020; May; 26(50): e101-e112.
  115. Simon A. et al. Surveillance of bloodstream infections in pediatric cancer centers – what have we learned and how do we move on? // *GMS Hyg Infect Control. German Medical Science*, 2016. Vol. 11. P. Doc11.
  116. Bard J.D., TeKippe E.M.E. Diagnosis of Bloodstream Infections in Children // *J Clin Microbiol. J Clin Microbiol*, 2016. Vol. 54, № 6. P. 1418–1424.
  117. Petty L.A. et al. Repeated Blood Cultures in Pediatric Febrile Neutropenia: Would Following the Guidelines Alter the Outcome? // *Pediatr Blood Cancer. Pediatr Blood Cancer*, 2016. Vol. 63, № 7. P. 1244–1249.
  118. Scheler M. et al. Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric cancer centers in Germany, Austria, and Switzerland // *Infection. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH*, 2020. Vol. 48, № 4. P. 607–618.
  119. Vehreschild M.J.G.T. et al. A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients with haematological malignancies // *J Antimicrob Chemother. J Antimicrob Chemother*, 2014. Vol. 69, № 12. P. 3387–3392.
  120. Jaiswal S.R. et al. Gut Colonization with Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae Adversely Impacts the Outcome in Patients with Hematological Malignancies: Results of A Prospective Surveillance Study // *Mediterr J Hematol Infect Dis. Catholic University in Rome*, 2018. Vol. 10, № 1. P. 2018025.
  121. Girmenia C. et al. Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia After Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey // *Clin Infect Dis. Clin Infect Dis*, 2017. Vol. 65, № 11. P. 1884–1896.
  122. Klastersky J., Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: a critical review of the initial management. *CID*, 2004; 39(1): 32-37
  123. Morrissey C., Gilroy N., Macesic N., Walker P., Nanda-Rajah M. et al. Consensus guidelines for the use of empiric and diagnostic-driven antifungal treatment strategies in haematological malignancy, 2014. *Intern Med J*, 2014; 44: 1298–1314.
  124. ~~Soderman M. et al Frequent respiratory viril infections in children with febrile neutropenia – a prospective follow-up study/ PLoS One 2016;11(6):1-13.~~ Cahuapaza-Gutierrez N.L. "Aplastic anemia in the light of the COVID-19 pandemic:infection,vaccination,and pathophysiologic mechanisms". *Ann Hematol* 2024 doi.org/10.1007/s00277-024-06052-9
  125. ~~Barr R.S., Drysdale S.B. Viral respiratory tract infections in the immunocompromised child. *Pediatr Infect Dis J* 2023;42(5):170-172.~~ Pawelec K. et al "Respiratory and systemic infections in children with severe aplastic anemia on immunosuppressive therapy" *Adv Exp Med Biol* 2013;788:417-25
  126. Солопова Г.Г., Цыганова Е.В., Кондрашова А.В., Гордеева Г.Н., Розанцева Е.В.,

- Бегунова С.В., Воронин К.А., Копосова А.О., Новичкова Г.А. «Особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей с онкологическими, онкогематологическими и тяжелыми иммунологическими заболеваниями. Опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2021 т.20 №4: 89-99
127. Spruit J L, Knight T, Sweeney C, Salimnia H, Savaşan S. Clostridium difficile infection in a children's hospital with specific patterns among pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplantation populations *Pediatr Hematol Oncol*. 2020 Apr;37(3):211-222. doi: 10.1080/08880018.2019.1711473
  128. Tai E, Richardson LC, Townsend J, Howard E, McDonald LC Clostridium difficile infection among children with cancer *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Jul;30(7):610-2.
  129. Castagnola E., Ruberto E., Guarino A. Gastrointestinal and liver infections in children undergoing antineoplastic chemotherapy in the years 2000 // *World J Gastroenterol*. Baishideng Publishing Group Inc, 2016. Vol. 22, № 25. P. 5853.
  130. Maertens J.A. et al. Optimization of the cutoff value for the Aspergillus double-sandwich enzyme immunoassay // *Clin Infect Dis*. Clin Infect Dis, 2007. Vol. 44, № 10. P. 1329–1336.
  131. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, Castagnola E, Groll AH, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Negeri ZF, Beyene J, Phillips B, Sung L. Galactomannan,  $\beta$ -D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2016 Nov 15;63(10):1340-1348. doi: 10.1093/cid/ciw592
  132. Warris A , Lehrnbecher T Progress in the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Children *Curr Fungal Infect Rep*. 2017;11(2):35-44. doi: 10.1007/s12281-017-0274-9.
  133. Gupta A, Capoor MR, Shende T, Sharma B, Mohindra R, Suri JC, Gupta DK. Comparative evaluation of galactomannan test with bronchoalveolar lavage and serum for the diagnosis of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *J Lab Physicians*. 2017 Oct-Dec;9(4):234-238. doi: 10.4103/JLP.JLP\_127\_16.
  134. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care*. 2010;14(6):R222. doi: 10.1186/cc9365
  135. Duettmann W, Koidl C, Krause R, Lackner G, Woelfler A, Hoenigl M. Specificity of mannan antigen and anti-mannan antibody screening in patients with haematological malignancies at risk for fungal infection. *Mycoses*. 2016 Jun;59(6):374-8. doi: 10.1111/myc.12482
  136. Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, Chayakulkeeree M, Sorrell TC, Warris A, et al. Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. . *Lancet Infect Dis*. 2024 Feb 9:S1473-3099(23)00731-4. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00731-4.
  137. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 20;35(18):2082-2094. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7017
  138. Lehrnbecher T. et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update // *J Clin Oncol*. J Clin Oncol, 2023. Vol. 41, № 9. P. 1774–1785.
  139. Lehrnbecher T. et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation // *Lancet Oncol*. Lancet Oncol, 2021. Vol. 22, № 6. P. e270–e280.
  140. Солопова Г.Г., Новичкова Г.А. Опыт внедрения алгоритма эмпирической антибактериальной терапии при развитии фебрильной нейтропении в Центре детской

- гематологии/онкологии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017. Vol. 16, № 3. P. 35–47.
141. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference of Infections in Luekemia. *Haematologica* 2013; 98 (12): 1826-1835
  142. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2009; 31(9): 623-629
  143. Tam CS, O'Reilly M, Andresen D, Lingaratnam S, Kelly A, Burbury K et al. Use of empiric antimicrobial therapy in neutripenic fever. *Intern Med J*, 2011; 41: 90-101
  144. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B et al. Guidlenes for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 2012; 30(35): 4427-4438
  145. Ruhnke M and Schwartz S. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with oncohematological diseases. *Ther Adv Hematol*, 2016; 7(6): 345–359
  146. Tissot F., Agrawai S., Pagano L., Petrikkos G., Groll A.H. et al. ECIL-6 Guidelines for the Treatment of Invasive Candidiasis, Aspergillosis and Mucormycosis in Liekemia and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Hematologica*, 2017; 102: 433-444
  147. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H et al. Empirical versus antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2009; 48:1042–1051
  148. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):e254-e269. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30723-3
  149. Солопова Г.Г., Масчан А.А., Новичкова Г.Г. «Рекомендации 2020 года по диагностике и терапии инвазивного аспергиллеза у детей с онкогематологическими заболеваниями». *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии*. 2020 т.19 №1, стр. 158-166
  150. Dolton MJ, Ray JE, Chen Sh.A., Ng K., Pont LG and McLachlan AJ. Multicenter study of voriconazol pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012; 59(9): 4793-4799
  151. Dolton MJ, Ray JE, Chen Sh.A., Ng K., Pont LG and McLachlan AJ. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012; 56(11): 5503-5510
  152. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., Stevens E.E., Edwards J.E. et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*, 2008; 46(12): 1813-1821
  153. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*, 2016; 63(4): e1 – e60
  154. Cordonnier C., Rovira M., Maertens J., Olavarria E., Faucher C. et al. () Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infection in allogeneic stem cell transplant recipients: Results of the VOSIFI study. *Haematologica*, 2010; 95: 1762–1768
  155. Dulley FL, Vigorito AC, Aranha FJ, et al. Addition of low-dose busulfan to cyclophosphamide in aplastic anemia patients prior to allogeneic bone marrow transplantation to reduce rejection. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(1):9-13. doi:10.1038/sj.bmt.1704325

156. Xu LP, Zhang XH, Wang FR, et al. Haploidentical transplantation for pediatric patients with acquired severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(3):381-387. doi:10.1038/bmt.2016.28
157. Kharya G et al. Impact of Conditioning Regimen and Graft-versus-Host Disease Prophylaxis on The Outcome of Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for High-Risk Severe Aplastic Anemia in Children and Young Adults: A Report from the Pediatric Severe Aplastic Anemia Consortium of India. *Transplant Cell Ther.* 2023 Mar;29(3):199.e1-199.e10.
158. Chen X, Wei J, Huang Y, et al. Effect of Antithymocyte Globulin Source on Outcomes of HLA-Matched Sibling Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Severe Aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(1):86-90.
159. Samarasinghe S, Veys P, Vora A, Wynn R. Paediatric amendment to adult BSH Guidelines for aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2018;180(2):201-205. doi:10.1111/bjh.15066
160. Ratanatharathorn V, et al. Phase III Study Comparing Methotrexate and Tacrolimus (Prograf, FK506) With Methotrexate and Cyclosporine for Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis After HLA-Identical Sibling Bone Marrow Transplantation. *Blood*, 1998 Vol. 7, № 1. P. 2303-14]
161. Storb R. et al. Long-term follow-up of a randomized trial of graft-versus-host disease prevention by methotrexate/cyclosporine versus methotrexate alone in patients given marrow grafts for severe aplastic anemia. // *Blood*. United States, 1994. Vol. 83, № 9. P. 2749–2750.
162. Locatelli F. et al. Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: Results of a GITMO/EBMT randomized // *Blood*. The American Society of Hematology, 2000. Vol. 96, № 5. P. 1690–1697.
163. Boelens JJ. et al. GVHD Prophylaxis // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Sureda A. et al. Springer, 2024. P. 219–228.
164. Holler E. et al. Acute Graft-Versus-Host Disease // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Sureda A. et al. Springer, 2024. P. 385–394.
165. Nash R.A. et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors
166. Klein OR, Buddenbaum J, Tucker N, et al. Nonmyeloablative Haploidentical Bone Marrow Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Pediatric and Young Adult Patients with High-Risk Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(2):325–32
167. Xu L.P. et al. A novel protocol for haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion in the treatment of severe acquired aplastic anemia // *Bone Marrow Transplant.* 2012. Vol. 47, № 12. P. 1507–1512.
168. Zhu H. et al. Unmanipulated haploidentical haematopoietic stem cell transplantation for children with severe aplastic anaemia // *Br. J. Haematol.* 2016. Vol. 174, № 5. P. 799–805.
169. Anderlini P. et al. Cyclophosphamide conditioning in patients with severe aplastic anaemia given unrelated marrow transplantation: A phase 1-2 dose de-escalation study // *Lancet Haematol.* Elsevier Ltd, 2015. Vol. 2, № 9. P. e367–e37
170. Трахтман П. Е. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении врожденных и приобретенных незлокачественных заболеваний у детей (диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук) – 2011.
171. Kahl C. et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: A long-term follow-up

- // Br. J. Haematol. 2005. Vol. 130, № 5. P. 747–751.
172. Erin Gatz et al. Prevention and treatment of acute grft-versus-host disease in children, adolescents and young adults. *Biol Blood marrow Transplant* 2020; May; 26(50): e101-e112.
173. Радыгина С.А., с соавт. Оценка эффективности использования абатацепта для профилактики острой реакции трансплантат против хозяина после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с незлокачественными заболеваниями. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2019, №2 (18), 22–29
174. Shelikhova L, Ilushina M, Shekhovtsova Z, et al. alphabeta T Cell-Depleted Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation without Antithymocyte Globulin in Children with Chemorefractory Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(5):e179–e82
175. Benito AI, Furlong T, Martin PJ, Anasetti C, Appelbaum FR, Doney K, Nash RA, Papayannopoulou T, Storb R, Sullivan KM, Witherspoon R, Deeg HJ. Sirolimus (rapamycin) for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2001 Dec 27;72(12):1924–9.
176. Pulsipher MA, Langholz B, Wall DA, et al. The addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate GVHD prophylaxis in children with ALL: a phase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium trial. *Blood*. 2014;123(13):2017–25
177. Wei X, Xie Y, Jiang R, Li H, Wu H, Zhang Y, Li L, Zhou S, Ma X, Tang Z, He J, Wu D, Wu X. The impact of Rituximab administered before transplantation in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A real-world study. *Front Immunol*. 2022 Aug 31;13:967026.
178. Boelens JJ. et al. GVHD Prophylaxis // *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. 7th ed. / ed. Sureda A. et al. Springer, 2024. P. 219–228
179. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Климко Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Петрушин М.А., Полушин Ю.С., Попов Д.А., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Соколов Д.В., Шлык И.В., Эйдельштейн М.В., Яковлев С.В. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(2):84–114. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>
180. Cattaneo C. et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria // *Annals of Hematology*, 2018 Vol.97, p. 1717–1726.
181. Miranda M., Nadel S. Pediatric Sepsis: a Summary of Current Definitions and Management Recommendations // *Curr Pediatr Rep*. Springer Nature, 2023. Vol. 11, № 2. P. 29–39.
182. Licciardello M. et al "Prophylaxis and therapy of viril infections in pediatric patients treated for malignancy" *Pediatr Rep* 2011; 3(1):13–16
183. Brennan M.T. et al "Oral manifestations in patients with aplastic anemia". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod* 2001; 92(5):503–8
184. Righini-Grunder F et al/ Frequency of oral mucositis and local virus reactivation in herpes simplex virus seropositive children with myelosuppressive therapy// *Klin Padiatr*. 2015; 227(6–7): 335–8
185. Arghya S. et al "Clinical profile and microbiologic spectrum of febrile neutropenic episodes in children with severe aplastic anemia" *J Pediatr Hematol Oncol*. 2024; 42(3):193–197



186. Liu L-P et al High risk of bloodstream infection of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carriers in neutropenic children with hematological diseases.//Antimicrob Resist Infect Control.2023; 12(1):66
187. Castagnola E. Et al/ Antibiotic Resistant Bloodstream Infections in Pediatric Patients Receiving Chemotherapy or Hematopoietic Stem Cell Transplant: Factors Associated with Development of Resistance, Intensive Care Admission and Mortality// Antibiotics 2021; 10(3): 266
188. Kontou A. et al. Use of newer and repurposed antibiotics against gram-negative bacteria in neonates.// Antibiotics 2023; 12(6):1072
189. Chiotos K. et al Treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children
190. Hassan H et al Dosage regimen for meropenem in children with Pseudomonas infections do not meet serum concentration targets.//Clin Transl Sci 2020; 13(2):301-308
191. Chu-Han G. et al Personalized therapeutics for levofloxacin: a focus on pharmacokinetic concerns.// Ther Clin Risk Manag. 2014; 27(10):217-227
192. Gonzalez D et al Use of opportunistic clinical data and a population pharmacokinetics model to support dosing of clindamycin for premature infants to adolescents.//Clin Pharmacol Ther 2014; 96(4): 429-437
193. Aslan K. et al Clinical and laboratory responses to tigecycline in children.// J Clin Pharm Ther 2022; 47(10):1585-1590
194. Venuti F. et al. Novel beta Lactam Antibiotics for the Treatment of Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections in Children: A Narrative Review. Microorganisms 2023;11(7):1798
195. Soler-Palacin P. et al Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective trial. J Antimicrob Chemother 2012; 67(3):700-706
196. Hsu AJ. Et al Challenges in the treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised children.//Antimicrob Agents Chemother 2022; 66(7): e02156-21
197. Decembrino N et al A case series and literature review of isavuconazole use in pediatric patients with hemato-oncologic diseases and hematopoietic stem cell transplantation.// Antimicrob Agents Chemother 2020; 64(3): e01783-19
198. Fernandez Ladesma B et al Isavuconazole use and TDM in real-world pediatric practice.// Antimicrob Agents Chemother 2023; 67(12): e00829-23
199. Prout A.J. et al "Bacterial and fungal etiology of sepsis in children in United States: re-considering empiric therapy".Critical Care Medicine 2020;48(3):192-199
200. Tan X. et al "Comparative efficacy and safety of antipseudomonal beta-lactams for pediatric febrile neutropenia". Medicine (Baltimore)2021;100(50):27266
201. Сепсис у детей с онкологическими заболеваниями : учебно-методическое пособие / Н. В. Матинян, Н. Ю. Епифанова, Т. В. Горбунова [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 48 с. – DOI: 10.33029/9704-7973-5-SCC-2023-1-48.
202. Cornely O.A. et al Global guideline for the Diagnosis and Treatment of Mucormycosis:an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycosis Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis 2019;19(12):405-421
203. Di Pasquale M.F. et al "Prevalence and Etiology of community-acquired pneumonia in immunocompromised patients" Clin Infect Dis 2019 24;68(9):1482-1493

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

1. **Масчан А.А.**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Российское общество детских онкологов и гематологов.
2. **Новичкова Г.А.**, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Российское общество детских онкологов и гематологов
3. **Кулагин А.Д.** д.м.н., профессор, директор НИИ детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Национальное гематологическое общество.
4. **Михайлова Е.А.** д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Национальное гематологическое общество.
5. **Горонкова О.В.**, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Российское общество детских онкологов и гематологов.
6. **Масчан М.А.**, д.м.н., заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Российское общество детских онкологов и гематологов.
7. **Балашов Д.Н.**, д.м.н., заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №2 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
8. **Бронин Г.О.**, к.м.н., заведующий отделением трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».
9. **Вахонина Л.В.**, врач-детский онколог, ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница».
10. **Диникина Ю.В.**, к.м.н., заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

11. **Зубаровская Л.С.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГАОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.
12. **Киргизов К.И.**, к.м.н., заместитель директора по научной работе, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л. А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор РОДОГ.
13. **Паина О.В.**, к.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей №1 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.
14. **Скоробогатова Е.В.**, д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга обособленного структурного подразделения Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
15. **Фечина Л.Г.**, к.м.н., заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», главный внештатный специалист – детский онколог Свердловской области.
16. **Шелихова Л.Н.**, к.м.н., заведующая отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток №1 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
17. **Румянцев А.Г.**, д.м.н., академик РАН, научный руководитель ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета ФГАОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
18. **Трахтман П.Е.**, д.м.н., заведующий отделением трансфузиологии, заготовки и процессинга гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им Д.Рогачева» Минздрава России

19. **Солопова Г.Г.**, к.м.н., заместитель главного врача по инфекционному контролю, заведующая отделением инфекционного контроля ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им Д.Рогачева» Минздрава России

Конфликт интересов: отсутствует

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

### Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-детские онкологи-гематологи
2. Врачи-гематологи
3. Врачи-педиатры

**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. Трансплантация 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 лимфогемопоз реципиента.

ТГСК от аллогенного донора является стандартом терапии приобретенной апластической анемии (ПАА) высокого риска в первой линии терапии, а также рецидивов и рефрактерных форм ПАА.

**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 приживления (день 30 – 100)

8. Иммуносупрессивная и сопроводительная терапия на позднем этапе после приживления (день 100 – 365)

### 3. Выбор донора и источника ГСК [50]

С целью своевременного выбора донора всем пациентам с ПАА 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 ПАА может быть:

- a. Родственный полностью совместимый донор
- b. Родственный частично совместимый (гаплоидентичный) донор
- c. Неродственный совместимый донор или неродственный частично совместимый донор с допустимой степенью несовместимости
- d. 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:*

- Общий (клинический) анализ крови развернутый
- Анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием следующих показателей: альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза, электролиты (K, Na, Mg, Ca), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, альфа-амилаза, панкреатическая амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности
- Исследование уровня ферритина в крови, исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови, определение уровня витамина B12 (цианокобаламин) в крови
- Исследование кислотно-основного состояния и газов крови
- Иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основные)
- Исследование уровня иммуноглобулинов в крови
- Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование
- Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование
- Определение ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование
- Определение ДНК аденовируса (Human Adenovirus) в мазках со слизистой оболочки носоглотки/ротоглотки методом ПЦР
- Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность

- Определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор)
- Непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса), определение содержания антител к антигенам эритроцитов в сыворотке крови, определение содержания антител к антигенам групп крови, определение холодовых антиэритроцитарных антител в крови
- Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)
- Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение международного нормализованного отношения (МНО)
- Определение активированного частичного тромбопластинового времени
- Определение тромбинового времени в крови
- Определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*) в крови
- Госпитальный скрининг: определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, определение антител к ядерному антигену вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на вирус гепатита С (*Hepatitis C virus*), молекулярно-биологическое исследование крови на *Treponema pallidum*, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV 1*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (*Human immunodeficiency virus HIV 2*) в крови
- Определение ДНК вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови методом ПЦР, количественное исследование
- Определение РНК вируса гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови методом ПЦР, количественное исследование
- Иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии (*Clostridium difficile*)

- **A26.07.004** Микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого слизистой полости рта на неспорообразующие анаэробные микроорганизмы;
- 
- **A26.01.010** Микробиологическое (культуральное) исследование соскоба с кожи на грибы (дрожжевые, плесневые, дерматомицеты).
- 
- Общеклиническое исследование спинномозговой жидкости (ликвора) : исследование физических свойств спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости
- Общий (клинический) анализ мочи, микроскопическое исследование осадка мочи,
- Определение белка в моче
- Исследование уровня глюкозы в моче
- Исследование уровня креатинина в моче
- Исследование уровня мочевины в моче
- Микробиологическое (культуральное) исследование на стерильность крови, спинномозговой жидкости, мочи, фрагментов медицинских устройств (ЦВК, имплант)
- **A26.09.011** Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы.
- **A26.10.004** Микробиологическое (культуральное) исследование биоптата на мицелиальные грибы.**A26.09.030** Микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные) .
- **A26.02.001** Микробиологическое (культуральное) исследование раневого отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы.
- **A26.19.001** Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на возбудителя дизентерии (*Shigella* spp.);
- **A26.19.003** Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на микроорганизмы рода сальмонелла (*Salmonella* spp.);
- **A26.19.004** Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на иерсинии (*Yersinia* spp.);
- **A26.19.004.001** Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на возбудитель иерсиниоза (*Yersinia enterocolitica*);
- **A26.19.007** Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на возбудитель диффициального клостридиоза (*Clostridium difficile*);

- **A26.19.078** Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на диарогенные эшерихии (EHEC, EPEC, ETEC, EAgEC, EIEC). Исследование уровня кальция в моче
- Исследование уровня фосфора в моче
- **A09.28.067** Исследование уровня хлоридов в моче.
- Определение активности панкреатической амилазы в крови
- Исследование уровня тропонинов I, T в крови
- Исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга),
- Сортировка клеточных линий методом проточной цитофлуориметрии (исследование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии)
- Флуоресцентная in situ гибридизация (FISH) (после гипотонической обработки клеток, на готовой суспензии клеток, на отпечатках и мазках) (1 ДНК-зонд)\* (молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом)
- Дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула)
- Исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови
- Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови
- Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови
- Исследование уровня общего кортизола в крови
- Исследование уровня инсулиноподобного ростового фактора I в крови
- Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови, исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови
- Исследование уровня общего эстрадиола в крови, исследование уровня общего тестостерона в крови

- Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови
- Определение антител класса М (IgM) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови
- Определение антител класса М (IgM) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа (Herpes simplex virus 1, 2) в крови
- Определение антител класса М (IgM) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к токсоплазме (Toxoplasma gondii) в крови
- Определение антител класса М (IgM) к токсоплазме (Toxoplasma gondii) в крови

*Инструментальные методы, применяемые при обследовании пациента перед ТГСК:*

- Прицельная рентгенография органов грудной клетки (2 проекции)
- Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием
- Спиральная компьютерная томография придаточных пазух носа
- Компьютерная томография органов грудной полости
- Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием под наркозом – 3Т (Тесла)

- Ультразвуковое исследование почек, надпочечников, мочевого пузыря, органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка), забрюшинного пространства, малого таза
- Регистрация электрокардиограммы; расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных (дети 1-18 лет)
- Суточное мониторирование артериального давления
- Эргоспирометрия
- Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока
- Дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы
- Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)
- Спинномозговая пункция
- Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)
- Эзофагогастродуоденоскопия
- Колоноскопия
- Биопсия пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии
- Биопсия ободочной кишки эндоскопическая
- Биопсия прямой кишки с помощью видеоэндоскопических технологий
- Биопсия кожи
- Бронхоскопия диагностическая
- Электроэнцефалография с видеомониторингом
- Ортопантомография

*Консультации врачей-специалистов в предтрансплантационном периоде:*

- Врач-офтальмолог
- Врач-оториноларинголог
- Врач-невролог
- Врач-стоматолог
- Медицинский психолог
- Врач-кардиолог
- Врач-пульмонолог
- Врач-эндокринолог
- Врач-акушер-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:*

- Общий (клинический) анализ крови развернутый
- Анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием следующих показателей: альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза, электролиты (K, Na), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза, панкреатическая амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности

- Определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор)
- Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение международного нормализованного отношения (МНО)
- Определение активированного частичного тромбопластинового времени
- Определение тромбинового времени в крови
- Определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus spp.*) в крови
- Госпитальный скрининг: определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, определение антител к ядерному антигену (HBcAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на определение антител к вирусу гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови, молекулярно-биологическое исследование крови на определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV 1*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (*Human immunodeficiency virus HIV 2*) в крови
- Определение ДНК вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови методом ПЦР, количественное исследование
- Определение РНК вируса гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови методом ПЦР, количественное исследование
- Общий (клинический) анализ мочи, микроскопическое исследование осадка мочи
- Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (*Epstein-Barr virus*) в крови



- Определение антител класса М (IgM) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови
- Определение антител класса М (IgM) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типа (Herpes simplex virus 1, 2) в крови
- Определение антител класса М (IgM) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в крови
- Определение антител класса G (IgG) к токсоплазме (Toxoplasma gondii) в крови
- Определение антител класса М (IgM) к токсоплазме (Toxoplasma gondii) в крови

*Инструментальные методы, применяемые при обследовании донора перед ТГСК:*

- Прицельная рентгенография органов грудной клетки (2 проекции)
- Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием под наркозом – 3Т (Тесла)
- Ультразвуковое исследование почек, надпочечников мочевого пузыря, органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка), забрюшинного пространства, малого таза
- Регистрация электрокардиограммы; расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных
- Суточное мониторирование артериального давления
- Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока
- Дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы

- Эхокардиография
- Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)

#### 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:*

- Желатин\*\* – раствор 4%
- Рокурония бромид\*\*
- Севофлуран\*\*
- Фентанил\*\*
- Ропивакаин\*\*
- 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
- Гепарин натрия\*\*
- Декстроза + натрия цитрат
- Шовный материал
- Скальпель
- Пластырная повязка
- Перчатки стерильные
- Антисептики и дезинфицирующие средства для обработки операционного поля

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:*

- Колонистимулирующие факторы (группа L03AA по классификации АТХ)
- #Плериксафор 0,24 мг/кг/сут п/к
- Фистульные иглы 17G
- Периферический катетер 16G
- Центральный венозный катетер 7-12F
- Система Spectra Optia Collection Set (ref 10110, Terumo BCT) или Spectra Optia IDL Set (ref 10310, Terumo BCT)
- Декстроза + натрия цитрат
- Гепарин натрия\*\*
- 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 Т 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 холодовой 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 холодовой цепи.

#### 7. Режим кондиционирования [59]

Режим кондиционирования представляет собой программу иммуносупрессивной и химиотерапии +/- лучевой терапии, целью которой является эрадикация гемопозитической и иммунной системы реципиента, и создание, таким образом, условий, необходимых для приживания и функционирования донорского гемопоэза, формирования донорской иммунной системы.

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. Выбор режима кондиционирования определяется технологической платформой ТГСК, реализуемой в трансплантационном центре, исходными характеристиками пары донор-реципиент.

*Медикаменты, используемые в составе режима кондиционирования при ПАА (суммарная курсовая доза) [59, 169]*

- #Треосульфат, 30–42 г/м<sup>2</sup>, внутривенно [60]
- #Бусульфат\*\*, 8 мг/кг, пероральная форма [61, 155, 156]
- #Флударабин\*\*, 100–180 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно [62, 63]
- Тиотепа, 5–10 мг/кг, внутривенно [157]
- #Мелфалан\*\* 140мг/м<sup>2</sup>, внутривенно [157]
- #Циклофосфамид\*\*, 40–200 мг/кг, внутривенно [63]
- АТГ: Иммуноглобулин антиtimoцитарный лошадиный в дозе 20 мг/кг/сутки за 5 дней, курсовая доза 100 мг/кг, внутривенно [157]  
Иммуноглобулин антиtimoцитарный \*\* (Кроличий) 5 мг/кг, внутривенно [157]
- Тотальное облучение тела 2–6 Гр [159]

#### 8. Введение в РТПХ [64]

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 [65]. 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\*\*, 3 мг/кг/сут, внутривенно [160–164]

#Метотрексат\*\*, 10-15 мг/м<sup>2</sup>/сут, внутривенно [160–164]

- #Такролимус\*\*, 0,02–0,03 мг/кг/сут, перорально внутривенно [160, 163, 164, 165]
- #Микофенолата мофетил\*\*, 30 мг/кг/сут, перорально [163, 164, 166–168]
- #Циклофосфамид\*\*, 50 мг/кг/сут, внутривенно [67, 163, 164, 166, 169, 170]
- Иммуноглобулин антиtimoцитарный\*\*, кроличий 1,5–2,5 мг/кг/сут, внутривенно суммарная доза 2,5–10 мг/кг [68, 163, 164, 169, 171]



- #Бортезомиб\*\*, 1,3 мг/м<sup>2</sup>/сут, внутривенно [69, 163, 164, 172] []
- #Абатацепт\*\*, 10 мг/кг (не более 800 мг), внутривенно, [70, 157, 163, 164, 173]
- #Тоцилизумаб\*\*, 4–8 мг/кг, внутривенно 1 раз в неделю [71, 163, 164, 174] []
- #Сиролимус 4–12 мг/сут, перорально [72, 163, 164, 175, 176]
- #Эверолимус\*\* 1,5 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день, перорально [73, 163, 164]
- #Ритуксимаб\*\*, 375 мг/м<sup>2</sup>/нед., внутривенно [74, 163, 164, 174, 177]

#### 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 неприживление 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 [75]

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 [75].

Таблица 1. Клиническое стадирование острой РТПХ (тяжесть органного поражения) [68]
--

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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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) [75])				
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 [75]:*

- Общий (клинический) анализ крови развернутый
- Анализ крови биохимический общетерапевтический с исследованием следующих показателей: 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

- Исследование кислотно-основного состояния и газов крови
- Иммунофенотипирование периферической крови для выявления субпопуляционного состава лимфоцитов (основные)
- Исследование уровня иммуноглобулинов в крови
- Молекулярно-генетическое исследование химеризма кроветворения после неродственной трансплантации костного мозга
- Определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) методом ПЦР в периферической крови, качественное исследование
- Определение ДНК цитомегаловируса (Cytomegalovirus) методом ПЦР в периферической крови, качественное исследование
- Определение ДНК вируса герпеса 6 типа (HHV6) методом ПЦР в периферической крови, качественное исследование
- Определение ДНК аденовируса (Human Adenovirus) в мазках со слизистой оболочки носоглотки/ротоглотки методом ПЦР
- Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность
- Определение основных групп крови по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор)
- Непрямой антиглобулиновый тест (тест Кумбса), определение содержания антител к антигенам эритроцитов в сыворотке крови, определение содержания антител к антигенам групп крови, определение холодовых антиэритроцитарных антител в крови
- Прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса)
- Совместимость эритромаcсы индивидуальная (Проба на совместимость по иммунным антителам реципиента и антигенам главного комплекса гистосовместимости донора)

- Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение международного нормализованного отношения (МНО)
- Определение активированного частичного тромбопластинового времени
- Определение тромбинового времени в крови
- Определение антител к грибам рода аспергиллы (*Aspergillus* spp.) в крови
- Госпитальный скрининг: определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, определение антител к ядерному антигену вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови, определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (*Human immunodeficiency virus HIV 1*) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (*Human immunodeficiency virus HIV 2*) в крови
- Определение ДНК вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови методом ПЦР, количественное исследование
- Определение РНК вируса гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови методом ПЦР, количественное исследование
- Иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В клостридии (*Clostridium difficile*)
- **A26.07.004** Микробиологическое (культуральное) исследование отделяемого слизистой полости рта на неспорообразующие анаэробные микроорганизмы;
- **A26.01.010** Микробиологическое (культуральное) исследование соскоба с кожи на грибы (дрожжевые, плесневые, дерматомицеты).
- Общеклиническое исследование спинномозговой жидкости (ликвора): исследование физических свойств спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), цитологическое исследование клеток спинномозговой жидкости

- Общий (клинический) анализ мочи, микроскопическое исследование осадка мочи,
- Определение белка в моче
- Исследование уровня глюкозы в моче
- Исследование уровня креатинина в моче
- Исследование уровня мочевины в моче
- Микробиологическое (культуральное) исследование на стерильность крови, спинномозговой жидкости, мочи, фрагментов медицинских устройств (ЦВК, имплант)
- **A26.09.011** Микробиологическое (культуральное) исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы.
- **A26.10.004** Микробиологическое (культуральное) исследование биоптата на мицелиальные грибы **A26.09.030** Микробиологическое (культуральное) исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости на грибы (дрожжевые и мицелиальные) **A26.02.001** Микробиологическое (культуральное) исследование раневого отделяемого на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы.
- **A26.19.001** Микробиологическое (культуральное) исследование фекалий/ректального мазка на возбудителя дизентерии (*Shigella* spp.);
- Исследование уровня кальция в моче
- Исследование уровня фосфора в моче
- **A09.28.067** Исследование уровня хлоридов в моче.
- 
- Определение активности панкреатической амилазы в крови
- Исследование уровня тропонинов I, T в крови
- Исследование функции нефронов по клиренсу креатинина (проба Реберга),
- Сортировка клеточных линий методом проточной цитофлуориметрии (исследование биологического материала методом проточной цитофлуориметрии)
- Флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) (после гипотонической обработки клеток, на готовой суспензии клеток, на отпечатках и мазках) (1 ДНК-зонд)\* (молекулярно-цитогенетическое исследование (FISH-метод) на одну пару хромосом)

*Инструментальные методы и пособия, применяемые при диагностике и терапии РТПХ*  
[75]:

- Прицельная рентгенография органов грудной клетки (2 проекции)
- Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием
- Спиральная компьютерная томография придаточных пазух носа
- Компьютерная томография органов грудной полости
- Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием под наркозом – 3Т (Тесла)
- Ультразвуковое исследование почек, надпочечников, мочевого пузыря, органов брюшной полости (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка), забрюшинного пространства, малого таза
- Регистрация электрокардиограммы; расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных (дети 1-18 лет)
- Суточное мониторирование артериального давления
- Эргоспирометрия
- Исследование диффузионной способности легких (дети >10 лет)
- Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока
- Эхокардиография в динамике (предоставляется пациентам, находящимся в стационаре)
- Дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы
- Получение цитологического препарата костного мозга путем пункции, цитологическое исследование мазка костного мозга (миелограмма)
- Спинномозговая пункция

- Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)
- Эзофагогастродуоденоскопия
- Колоноскопия
- Биопсия пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки с помощью эндоскопии
- Биопсия ободочной кишки эндоскопическая
- Биопсия прямой кишки с помощью видеоэндоскопических технологий
- Биопсия кожи
- Бронхоскопия диагностическая
- Электроэнцефалография с видеомониторингом

*Медикаменты, используемые в терапии РТПХ (суточная доза) [75–77, 87, 164]:*

- #Метилпреднизолон\*\*, 2 мг/кг/сут, внутривенно [178]
- Иммуноглобулин антитимоцитарный\*\* кроличий – кроличий 1,5–2,5 мг/кг/сут внутривенно, суммарная доза 2,5–10 мг/кг [68]
- Циклоспорин\*\*, 1–3 мг/кг/сут, перорально
- #Метотрексат\*\*, 5–15 мг/м<sup>2</sup>/сут, внутривенно [78]
- #Такролимус\*\*, 0,03 мг/кг/сут, перорально [66]
- #Микофенолата мофетил\*\*, 190–1600 мг/м<sup>2</sup>/сут, перорально [79, 178]
- #Алемтузумаб\*\*, 0,3–2 мг/кг внутривенно (суммарная доза, вводимая в течение 2–6 дней) [80, 178]
- Ибрутиниб\*\*, 140–420 мг/сут, перорально [178]
- #Руксолитиниб\*\*, 2,5–10 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки, перорально [81, 178]

- #Этанерцепт\*\*, 0,4 мг/кг, подкожно 2 раза в неделю [82, 115, 178]
- #Бортезомиб\*\*, 1,3 мг/м<sup>2</sup>/сут, внутривенно [69, 178]
- #Абатацепт\*\*, 10 мг/кг (не более 800 мг), внутривенно каждые 2 недели первые 3 дозы, далее – каждые 4 недели [70, 115, 178]
- #Тоцилизумаб\*\*, 4–8 мг/кг, внутривенно 1 раз в неделю [71, 115, 178]
- #Сиролимус 2–4 мг/сут, перорально [72, 115, 178]
- #Эверолимус\*\* 1,5 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день, перорально [73, 178]
- #Инфликсимаб\*\*, 10 мг/кг, внутривенно 1 раз в неделю [83, 178]
- #Ритуксимаб\*\*, 375 мг/м<sup>2</sup>/нед., внутривенно [74, 178]
- Глюкокортикоиды для местного применения (АТХ классификация D07A «Кортикостероиды»)
- Топические ингибиторы кальциневрина (из группы «Препараты для лечения дерматита, кроме кортикостероидов», D11АН по АТХ классификации) – #такролимус, #пимекролимус\*\* в форме для наружного применения [84, 85]
- Мезенхимальные стромальные клетки
- #Иматиниб\*\*, 65–260 мг/м<sup>2</sup>/день, перорально [86]

## 12. Диагностика и терапия хронической РТПХ [87]

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



Таблица 3 - Характерные признаки и диагностические критерии хронической РТПХ [88]

<b>ОРГАН ИЛИ ЛОКАЛИЗАЦИ Я</b>	<b>Диагностические</b> (достаточные для постановки диагноза хронической РТПХ)	<b>Отличительные</b> (наблюдаемые при хронической РТПХ, но недостаточные для постановки диагноза)	<b>Другие проявления</b>	<b>Общие</b> (для острой и хронической РТПХ)
Кожа	<ul style="list-style-type: none"> <li>- пойкилодерма</li> <li>- лихеноиды</li> <li>- склеротические изменения</li> <li>- кольцевидная склеродермия</li> <li>- склерозированные лихеноиды</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- депигментация</li> <li>- папулосквамозные поражения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- нарушение потоотделения</li> <li>- ихтиоз</li> <li>- кератоз</li> <li>- гипопигментация</li> <li>- гиперпигментация</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- эритема</li> <li>- макуло-папулезная сыпь</li> <li>- зуд</li> </ul>
Ногти		<ul style="list-style-type: none"> <li>- дистрофия</li> <li>- вертикальная исчерченность</li> <li>- лизис ногтевых пластинок</li> <li>- птеригиум ногтя (гипертрофия эпонихия)</li> <li>- симметричная потеря ногтевых пластинок</li> </ul>		
Волосной покров		<ul style="list-style-type: none"> <li>- возобновление алопеции с/без рубцеванием (после восстановления роста волос после химиотерапии)</li> <li>- потеря волос на теле</li> <li>- шелушение, папуло-сквамозные участки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- истончение волос, обычно очаговое, жесткие и тусклые волосы (не связано с эндокринными и иными нарушениями),</li> <li>- преждевременное поседение волос</li> </ul>	
Ротовая полость	<ul style="list-style-type: none"> <li>- лихеноидные проявления</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ксеростомия</li> <li>- мукоцеле</li> <li>- атрофия слизистой</li> <li>- псевдомембраны</li> <li>- язвенное поражение</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- гингивит</li> <li>- мукозит</li> <li>- эритема</li> <li>- боль</li> </ul>

Глаза		<ul style="list-style-type: none"> <li>- сухость, зуд, боли в глазах</li> <li>- рубцующий конъюнктивит</li> <li>- сухой кератоконъюнктивит</li> <li>- точечная кератопатия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- фотофобия</li> <li>- периорбитальная гиперпигментация</li> <li>- блефарит (эритема и отек век)</li> </ul>	
Гениталии	<ul style="list-style-type: none"> <li>- лихеноиды</li> <li>- рубцевание и стеноз влагалища, фимоз или стеноз уретры</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- эрозии</li> <li>- трещины</li> <li>- язвы</li> </ul>		
ЖКТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- пищеводные спайки</li> <li>- стриктуры или стеноз верхней и средней третей пищевода</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>экзокринная панкреотическая недостаточность</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- анорексия</li> <li>- тошнота</li> <li>- рвота</li> <li>- диарея</li> <li>- потеря веса</li> <li>- нарушение развития у детей</li> </ul>
Печень				<ul style="list-style-type: none"> <li>- общий билирубин, ЩФ<sup>1</sup> в 2 p &gt; нормы</li> <li>- АЛТ<sup>2</sup> или АСТ<sup>3</sup> в 2 раза &gt; нормы</li> </ul>
Легкие	<ul style="list-style-type: none"> <li>- облитерирующий бронхолит, подтвержденный биопсией</li> <li>- синдром облитерирующего бронхолита</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- облитерирующий бронхолит, подтвержденный радиологически и тестами – воздушные ловушки или бронхоэктазы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией</li> <li>- рестриктивная болезнь легких</li> </ul>	
Мышцы, фасции, суставы	<ul style="list-style-type: none"> <li>- фасциит</li> <li>- тугоподвижность суставов или контрактуры вследствие склероза</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- миозит или полимиозит (проксимальная мышечная слабость; миалгии нехарактерны)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- отек</li> <li>- судороги в мышцах</li> <li>- артралгия или артрит</li> </ul>	
Гемопоз и иммунные нарушения			<ul style="list-style-type: none"> <li>- тромбоцитопения</li> <li>- эозинофилия</li> <li>- лимфопения</li> </ul>	

			- гипо- или гипергаммаглобулинемия - аутоантитела (АИГА <sup>4</sup> , ИТП <sup>5</sup> ) - 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) [89].

- 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 [89]				
Орган	Балл 0	Балл 1	Балл 2	Балл 3
<b>ШКАЛЫ:</b> Шкала оценки общего состояния пациента Восточной	отсутствие симптомов или полная активность (ECOG 0;)	симптоматика, амбулаторное наблюдение, ограничение физической	симптоматика, амбулаторное наблюдение, способность к самообслуживанию	симптоматика, ограничение самообслуживания, > 50% бодрствования в

Таблица 4 - Балльная оценка проявлений хронической РТПХ [89]				
Орган	Балл 0	Балл 1	Балл 2	Балл 3
объединенной онкологической группы (ECOG – см. приложение Г1)		активности (ECOG 1)	ю, > 50% бодрствования вне постели (ECOG 2)	постельном режиме (ECOG 3-4)
<b>КОЖА</b> <u>Клинические проявления:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• пятнисто-папулезная сыпь</li> <li>• лихеноиды</li> <li>• папуло-сквамозные участки, ихтиоз</li> <li>• гиперпигментация</li> <li>• гипопигментация</li> <li>• кератоз</li> <li>• эритема</li> <li>• эритродермия</li> <li>• пойкилодерма</li> <li>• склеротические изменения</li> <li>• зуд</li> <li>• повреждение волос</li> <li>• нарушение структуры ногтей</li> </ul> <b>ППТ - % вовлеченной площади</b>	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

Таблица 4 - Балльная оценка проявлений хронической РТПХ [89]				
Орган	Балл 0	Балл 1	Балл 2	Балл 3
<b>ПОЛОСТЬ РТА</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Лейкоплакии</li> </ul>	нет симптомов	незначительные симптомы с признаками заболевания но без значительного ограничения перорального приема пищи	умеренные проявления с признаками заболевания и с частичным ограничением перорального приема	выраженные симптомы с признаками заболевания и выраженным ограничением перорального приема
<b>ГЛАЗА</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Сухой кератоконъюнктивит (подтвержден офтальмологом)</li> <li>Тест Ширмера (мм)</li> </ul>	нет симптомов	легкая сухость, без нарушения ежедневной активности (ЕДА) (капли $\leq 3$ 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
<b>ЖКТ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>стриктуры пищевода</li> <li>дисфагия</li> <li>анорексия</li> <li>тошнота</li> <li>рвота</li> <li>диарея</li> <li>потеря веса <math>\geq 5\%</math> за 3 мес.</li> <li>нарушение глотания</li> </ul>	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 дилатации пищевода
<b>ПЕЧЕНЬ</b>	общий билирубин в норме, АЛТ или	общий билирубин в норме, АЛТ $\geq 3$ -5 х норм, или	общий билирубин повышен, но $\leq 3$ мг/дл, или АЛТ $> 5$ норм	общий билирубин $> 3$ мг/дл

Таблица 4 - Балльная оценка проявлений хронической РТПХ [89]				
Орган	Балл 0	Балл 1	Балл 2	Балл 3
	ЩФ < 3 х норм	ЩФ* ≥ 3 х норм		
<b>ЛЕГКИЕ</b>	нет симптомов  ОВФ1 > 80%	незначительные симптомы (одышка при подъеме по лестнице)  ОВФ1 60-79%	умеренные симптомы (одышка при ходьбе по плоскости)  ОВФ1 40-59%	выраженные симптомы (одышка в покое; требующая O <sub>2</sub> )  ОВФ1 ≤ 39%
<b>СУСТАВЫ И ФАСЦИИ</b>  Для оценки активности движений (АД) используется фотографическая шкала объема движений в суставах (P-ROM)	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 до умеренного ограничения ЕДА	контрактуры со значительным снижением АД и выраженным ограничением ЕДА (невозможность обуться, завязать шнурки, застегнуть рубашку, одеться самостоятельно и т.д.)
<b>ГЕНИТАЛИИ</b> Активная половая жизнь	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

Примечания. –

\* ЩФ может быть повышена у растущих детей, без отражения печеночной дисфункции  
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, ОВФ1 – объем формованного 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 [90]

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.

#### а. Бактериальные инфекции [91]

Основными факторами риска развития бактериальных инфекций у реципиентов ТГСК на ранних сроках являются гранулоцитопения, использование центральных венозных катетеров, мукозит, дерматит, предсуществующая колонизация мультирезистентными патогенами, рефрактерное течение основного заболевания. Бактериальные инфекции на ранних сроках вызываются Грам-положительными кокками 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 пневмонии, синуситы, энтероолиты, 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.

б. Вирусные инфекции [92]

Основными факторами риска развития вирусных инфекций у реципиентов ТГСК являются лимфопения, клеточный иммунодефицит, течение РТПХ, терапия кортикостероидами системного действия, терапия лимфодеплетирующими моноклональными 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), Эпштейна-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-эпидемические 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 ЭВВ, аденовируса и ГВЧ 6 типа в группе высокого риска.

с. Грибковые инфекции [93, 94]

Основными факторами риска развития вирусных инфекций у реципиентов ТГСК являются гранулоцитопения, лимфопения, клеточный иммунодефицит, течение РТПХ, терапия кортикостероидами системного действия, терапия лимфодеплетирующими моноклональными 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 род *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.

#### 14. Профилактика специфических (органных) осложнений

##### а. Геморрагический цистит [95]

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 циклофосфамида\*\*, 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 циклофосфамида\*\*, режим гиперинфузии во время терапии циклофосфамидом\*\*, системное введение месны\*\*. 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, прооивовирусную терапию.

##### б. Вено-окклюзионная болезнь печени (синдром обструкции синусоидов) [96, 97]

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\*\*, циклофосфамид\*\* или этопозид\*\*, а также применение тотального облучения тела. Вероятность развития данной патологии также увеличивают флударабин\*\*, сиролимус и ингибиторы кальциневрина. Кроме того, риском развития ВОБ являются предсуществующие нарушения функции печени (цирроз, фиброз), гепатит С, перегрузка печени железом (ферритин сыворотки >1000 нг/дл).

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 значения в течение 3 дней или  $\geq 2$  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 средств у пациентов с предсуществующим поражением печени. Медикаменты, используемые в профилактике и терапии ВОБ суммированы ниже.

с. Мукозит [98]

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 противоопухолевых 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 антацидов. Терапия мукозита носит симптоматический характер, центральной задачей является адекватное обезболивание и обработка антисептическими и дезинфицирующими средствами.

d. Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) [99]

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.

e. Респираторный дистресс-синдром [100]

Острый респираторный дистресс-синдром (РДС) является частым осложнением после ТГСК и может развиваться в рамках септического процесса, синдром 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.

f. Тромботическая микроангиопатия [101]

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).

#### 15. Нутритивная поддержка [102]

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 [103]

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

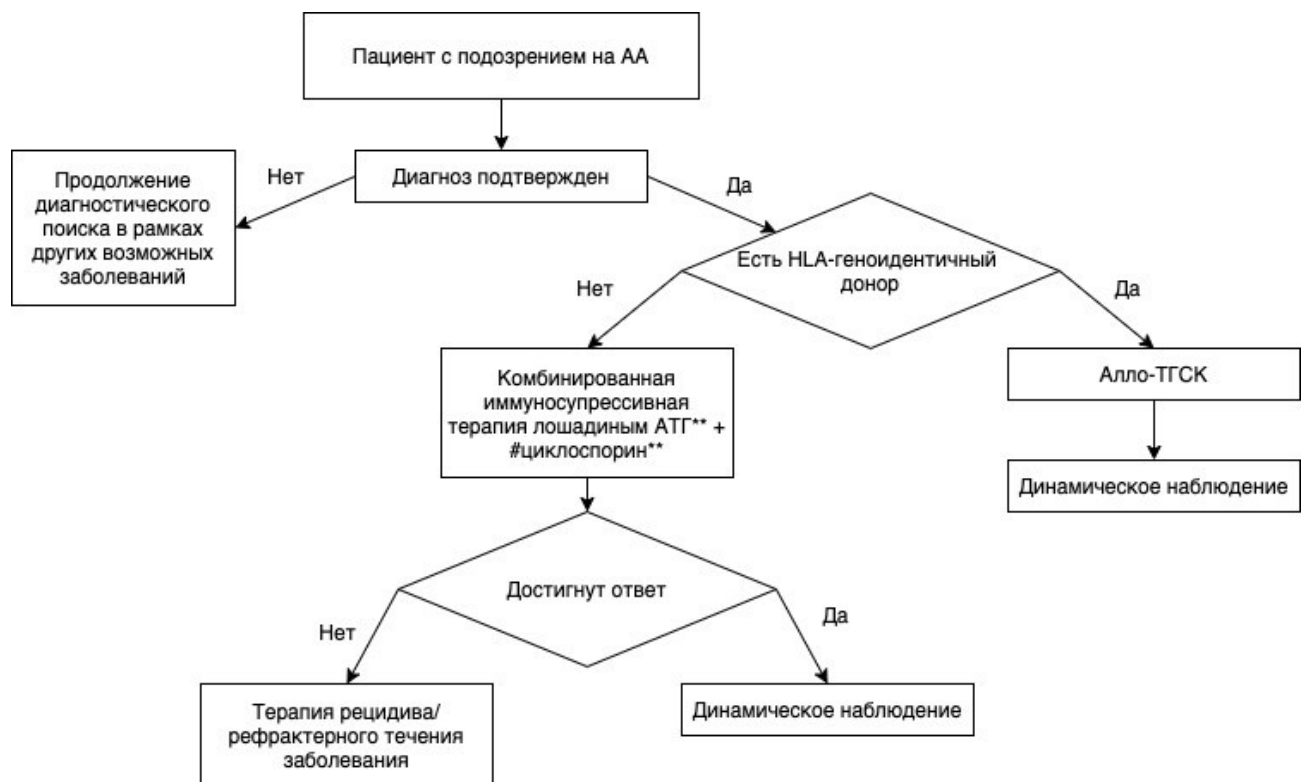
<b>AB0 - несовместимость</b>	<b>Реципиент</b>	<b>Донор</b>	<b>Эритромасса</b>	<b>Тромбоконцентрат и СЗП</b>
<b>Большая</b>	0	A	0	A, AB
	0	B	0	B, AB
	0	AB	0	AB
	A	AB	A, 0	AB
	B	AB	B, 0	AB
<b>Малая</b>	A	0	0	A, AB
	B	0	0	B, AB
	AB	0	0	AB
	AB	A	A, 0	AB
	AB	B	B, 0	AB
<b>Смешанная</b>	A	B	0	AB
	B	A	0	AB

*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 [104].

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача



## **Приложение В. Информация для пациента**

Апластической анемией (АА) называют заболевание, при котором костный мозг больного перестает производить достаточные количества всех основных видов клеток крови – эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Отсюда и название болезни: она сочетает в себе анемию (недостаточное число эритроцитов, низкий уровень гемоглобина) и аплазию кроветворения (угнетение выработки всех клеток крови).

Апластическая анемия – редкая болезнь: ее частота составляет порядка 2–6 случаев на миллион жителей в год. АА может возникнуть как у детей, так и у взрослых; считается, что пики заболеваемости наблюдаются в молодом возрасте (15–30 лет) и затем в пожилом (свыше 60 лет). Мужчины и женщины заболевают одинаково часто.

В подавляющем большинстве случаев причина заболевания неизвестна – в этом случае говорят об идиопатической АА. Но иногда развитие болезни связано с некоторыми врожденными патологиями или с внешними факторами: использованием определенных лекарств (хинин, хлорамфеникол и др.), работой с токсичными веществами (гербициды, инсектициды, некоторые растворители, включая бензол), облучением или перенесенными инфекциями (инфицирование вирусами гепатитов, вирусом Эпштейна-Барр, ВИЧ; возможно, также цитомегаловирусом).

Считается, что идиопатическая АА обычно имеет аутоиммунную природу, то есть возникает тогда, когда иммунная система организма по какой-то причине начинает бороться против его собственных клеток костного мозга.

Проявления апластической анемии связаны с панцитопенией – дефицитом всех разновидностей клеток крови.

- Недостаток эритроцитов – бледность, слабость, одышка, учащенное сердцебиение, головокружения, головные боли.
- Недостаток тромбоцитов – кровотечения, в том числе из носа и десен; появление синяков и петехий (мелких подкожных кровоизлияний).
- Недостаток лейкоцитов – слабая сопротивляемость инфекциям. Могут возникнуть инфекционные заболевания, плохо поддающиеся терапии или часто повторяющиеся.

Апластическая анемия бывает разной степени тяжести: различают легкую, средней тяжести, тяжелую и сверхтяжелую формы АА.

Заподозрить АА можно при появлении у ребенка перечисленных жалоб и симптомов, а подтвердить – на основании результатов клинического анализа крови, где резко снижены количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Производятся также другие клинические и лабораторные исследования, но окончательный диагноз ставится только по результатам анализа образца костного мозга, полученного с помощью пункции и трепанобиопсии. Исследование костного мозга необходимо для того, чтобы исключить другие возможные причины дефицита клеток крови, такие как лейкоз, миелодиспластические синдромы, миелофиброз и др.

При апластической анемии исследование костного мозга указывает на аплазию или гипоплазию кроветворения – то есть костный мозг практически не производит клетки крови или же производит их, но существенно меньше нужного.

В ходе диагностических исследований необходимо также надежно отличать АА от врожденной анемии Фанкони, так как лечение этих болезней (включая протоколы трансплантации костного мозга) заметно различается. Для подтверждения или исключения анемии Фанкони могут использоваться специальные исследования (такие как ДЭБ-тест).

Лечение тяжелой и сверхтяжелой АА должно быть начато сразу после постановки диагноза, так как состояние серьезного дефицита всех клеток крови опасно для жизни.

Если развитие АА вызвано определенной внешней причиной (лекарства, радиация), то в первую очередь надо убрать эту причину. Однако, как уже говорилось, какой-то внешний фактор развития болезни удастся установить лишь в очень небольшом числе случаев.

Так как АА предположительно имеет аутоиммунную природу, то для ее лечения широко применяется иммуносупрессивная терапия – то есть терапия, которая направлена на подавление иммунной системы, «атакующей» клетки костного мозга. Обычно такая терапия включает в себя иммуноглобулин антиtimoцитарный\*\* (АТГ\*\*) в сочетании с #циклоспорином\*\*; для профилактики побочных действий АТГ\*\* могут использоваться кортикостероиды системного действия. Ответ на эту



терапию, как правило, возникает медленно: в случае успеха костный мозг постепенно восстанавливается через несколько недель или месяцев после введения лекарств и начинает производить здоровые клетки.

Для проведения курса иммуносупрессивной терапии с АТГ\*\* обычно необходима госпитализация. Основные осложнения в ходе лечения – это инфекции и кровотечения. Если нет ответа на первый курс терапии, может быть проведен повторный курс. Иммуносупрессивная терапия эффективна приблизительно в 70% случаев. К сожалению, у части больных после нее возникают рецидивы болезни.

Аллогенная трансплантация костного мозга в случае успеха приводит к полному излечению. Трансплантация особенно предпочтительна в случаях, когда больной молод и у него есть полностью совместимый родственный донор (брат или сестра). В отсутствие родственного донора допустимо использование совместимого неродственного донора или наполовину совместимого родственного донора (гаплотрансплантация). Ранее считалось, что трансплантации от неродственных или частично совместимых доноров при АА являются очень рискованными, но сейчас их результаты существенно улучшились.

В ходе лечения АА нередко нужна интенсивная заместительная терапия компонентами крови (переливания донорских тромбоцитов, эритроцитов, в случае тяжелых инфекций – иногда и гранулоцитов). Однако если планируется трансплантация костного мозга, то нужно помнить, что множественные переливания перед трансплантацией повышают вероятность отторжения трансплантата.

Очень важны профилактика и лечение бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, которые представляют большую опасность для больных АА. Для лечения применяют сочетания эффективных антибактериальных препаратов системного действия и противогрибковых препаратов системного действия, иногда на протяжении долгого времени.

В качестве дополнительной терапии используются также факторы роста – препараты, помогающие костному мозгу производить нужные

клетки. Среди них можно назвать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, который стимулирует выработку лейкоцитов, и препараты из группы «эритропоэтин» (группа В03ХА по АТХ классификации), стимулирующие выработку эритроцитов.

Без лечения больные тяжелыми формами апластической анемии погибают в течение нескольких месяцев. Однако при современном адекватном лечении прогноз довольно хороший.

Как уже говорилось, во многих случаях эффективна иммуносупрессивная терапия. Больные после такой терапии могут длительное время чувствовать себя хорошо, однако у некоторых из них возникает рецидив (возвращение) болезни. Для своевременного обнаружения рецидива необходимы регулярные проверки, в первую очередь анализы крови.

Трансплантация костного мозга как от родственных, так и неродственных доноров связана с определенными рисками, в первую очередь иммунных и инфекционных осложнений. Но в случае успеха трансплантации наступает полное излечение.





**Приложение Г1 – ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие  
оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в  
клинических рекомендациях**

## Приложение Г1. Шкала оценки общего состояния пациента Восточной объединенной онкологической группы (ECOG)

Оригинальное название: The ECOG Scale of Performance Status

Источник: Oken M.M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am. J. Clin. Oncol. 1982;5(6):649–65 [105]

Тип: шкала оценки

Назначение: клиническая оценка общего состояния пациента

Содержание и интерпретация:

Статус (баллы)	Описание общего состояния пациента
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания.
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу).
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени проводит активно – в вертикальном положении.
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования.
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели.
5	Смерть пациента