

ПОД РЕДАКЦИЕЙ АКАДЕМИКА РАН В. Г. САВЧЕНКО

ПРОТОКОЛЫ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ
АЛЛОГЕННЫХ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК

**ПРОТОКОЛЫ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ
АЛЛОГЕННЫХ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ
СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК**

ПОД РЕДАКЦИЕЙ АКАДЕМИКА РАН
В. Г. САВЧЕНКО

ПРОТОКОЛЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК



Москва 2020

ББК 54.11
П83

Протоколы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / Под ред. В. Г. Савченко. — М.: Практика, 2020. — 320 с.

П83

Настоящая книга представляет собой первую часть сборника стандартных операционных процедур по трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, применяемых в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Этот труд является логическим продолжением многолетней работы Центра по разработке, совершенствованию и внедрению программ терапии заболеваний системы крови («Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови»). Эта книга в полной мере отражает те подходы, которые применяются в НМИЦ гематологии в области трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Сборник предназначен для гематологов, онкологов, врачей других специальностей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов.

© Коллектив авторов, 2020 (текст)

© Издательский дом «Практика», 2020 (оформление)

ISBN 978-5-89816-178-1

Авторы выражают благодарность компаниям:
Янссен, фармацевтическое подразделение
Джонсон&Джонсон,
Новартис,
Пфайзер,
Медак ГмбХ
за содействие в издании этой книги

Содержание

Авторы	18
Сокращения и единицы измерения	21
Предисловие	24
Глава 1. Отбор пациентов и доноров для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	25
1. Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК	25
Цели и сфера применения	25
Основные критерии для стратификации рисков у пациентов, которым планируется выполнение первой алло-ТГСК	25
Дополнительные критерии стратификации рисков у пациентов, которым планируется выполнение первой алло-ТГСК	26
Критерии, при наличии которых выполнение алло-ТГСК противопоказано	27
Алгоритм принятия решения о выполнении алло-ТГСК	27
Этапы принятия решений о проведении алло-ТГСК	27
2. Отбор доноров аллогенных ГСК	28
Цели и сфера применения	28
Основные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК	28
Дополнительные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК	28
Противопоказания для донорства	28
Приложение 1.1. Расчет трансплантационного риска по шкале ЕВМТ	29
Приложение 1.2. Расчет трансплантационного риска по шкале НСТ-СІ	30
Приложение 1.3. Индекс Карновского и шкала ECOG-ВОЗ для оценки общего состояния пациента	31
Приложение 1.4. Расчет клиренса креатинина по Кокрофту—Голту	31
Приложение 1.5. Список лабораторных и инструментальных исследований для обследования кандидатов на алло-ТГСК	32

Приложение 1.6. Список лабораторных и инструментальных исследований для обследования кандидатов в доноры	32
Литература	33
Глава 2. Протокол инфузии аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	34
Цели и сфера применения	34
Подготовка к инфузии ГСК	34
Инфузия ГСК	35
Литература	35
Глава 3. Протокол внутривенного введения антиtimoцитарного глобулина	36
Цели и сфера применения	36
Подготовка к введению	36
Методика проведения пробы	36
Инфузия АТГ	37
Литература	37
Глава 4. Протоколы трансплантации при остром миелоидном лейкозе	38
Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ	38
1. Алло-ТГСК после кондиционирования в миелоаблативном режиме от родственного HLA-идентичного донора у пациента в ПР ОМЛ	38
Цели и сфера применения	38
Критерии включения	38
Критерии исключения	39
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	40
2. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в ПР ОМЛ	43
Цели и сфера применения	43
Критерии включения	43
Критерии исключения	43
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	44
3. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента вне ремиссии ОМЛ	50
Цели и сфера применения	50
Критерии включения	50
Критерии исключения	50

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	51
4. Алло-ТГСК после кондиционирования в миелоаблативном режиме от неродственного HLA-идентичного донора у пациента в ПР ОМЛ	54
Цели и сфера применения	54
Критерии включения	54
Критерии исключения	54
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	55
5. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента ПР ОМЛ	61
Цели и сфера применения	61
Критерии включения	61
Критерии исключения	61
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	62
6. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента вне ремиссии ОМЛ	68
Цели и сфера применения	68
Критерии включения	68
Критерии исключения	68
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	69
7. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в ПР ОМЛ	72
Цели и сфера применения	72
Критерии включения	72
Критерии исключения	72
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	73
8. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента вне ремиссии ОМЛ	79
Цели и сфера применения	79
Критерии включения	79
Критерии исключения	79
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	80

Глава 5. Протоколы трансплантации при остром лимфобластном лейкозе	83
Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ	83
1. Алло-ТГСК после кондиционирования в миелоаблативном режиме от родственного HLA-идентичного донора у пациента в ПР ОЛЛ	83
Цели и сфера применения	83
Критерии включения	83
Критерии исключения	84
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	85
2. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в ПР ОЛЛ	88
Цели и сфера применения	88
Критерии включения	88
Критерии исключения	88
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	89
3. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента вне ремиссии ОЛЛ	95
Цели и сфера применения	95
Критерии включения	95
Критерии исключения	95
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	96
4. Алло-ТГСК после кондиционирования в миелоаблативном режиме от неродственного HLA-идентичного донора у пациента в ПР ОЛЛ	99
Цели и сфера применения	99
Критерии включения	99
Критерии исключения	99
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	100
5. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в ПР ОЛЛ	106
Цели и сфера применения	106
Критерии включения	106
Критерии исключения	106
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	107

6. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента вне ремиссии ОЛЛ	113
Цели и сфера применения	113
Критерии включения	113
Критерии исключения	113
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	114
7. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в ПР ОЛЛ	117
Цели и сфера применения	117
Критерии включения	117
Критерии исключения	117
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	118
8. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента вне ремиссии ОЛЛ	124
Цели и сфера применения	124
Критерии включения	124
Критерии исключения	124
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	125
Глава 6. Протоколы трансплантации при миелодиспластических синдромах и апластической анемии	128
Показания к алло-ТГСК у пациентов с МДС	128
Показания к алло-ТГСК у пациентов с АА	128
1. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с МДС	129
Цели и сфера применения	129
Критерии включения	129
Критерии исключения	129
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	130
2. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с МДС	136
Цели и сфера применения	136
Критерии включения	136
Критерии исключения	136

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	137
3. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с МДС	143
Цели и сфера применения	143
Критерии включения	143
Критерии исключения	143
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	144
4. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с АА	150
Цели и сфера применения	150
Критерии включения	150
Критерии исключения	150
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	151
Глава 7. Протоколы трансплантации при лимфопролиферативных заболеваниях	154
1. Показания к алло-ТГСК у пациентов с ЛПЗ	154
Показания к алло-ТГСК у пациентов с ДВККЛ	154
Показания к алло-ТГСК у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны	154
Показания к алло-ТГСК у пациентов с ХЛЛ	154
2. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с ДВККЛ	155
Цели и сфера применения	155
Критерии включения	155
Критерии исключения	155
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	156
3. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с ДВККЛ	162
Цели и сфера применения	162
Критерии включения	162
Критерии исключения	162
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	163

4. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого донора или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с ДВККЛ	169
Цели и сфера применения	169
Критерии включения	169
Критерии исключения	169
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	170
5. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с лимфомой из клеток мантийной зоны	175
Цели и сфера применения	175
Критерии включения	175
Критерии исключения	175
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	176
6. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с лимфомой из клеток мантийной зоны	182
Цели и сфера применения	182
Критерии включения	182
Критерии исключения	182
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	183
7. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с лимфомой из клеток мантийной зоны	189
Цели и сфера применения	189
Критерии включения	189
Критерии исключения	189
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	190
8. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с В-клеточной лимфомой без предшествующей ауто-ТСКК	196
Цели и сфера применения	196
Критерии включения	196
Критерии исключения	196
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	197

9. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с В-клеточной лимфомой без предшествующей ауто-ТСКК	204
Цели и сфера применения	204
Критерии включения	204
Критерии исключения	204
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	205
10. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с В-клеточной лимфомой без предшествующей ауто-ТСКК	211
Цели и сфера применения	211
Критерии включения	211
Критерии исключения	211
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	212
Глава 8. Протоколы трансплантации при множественной миеломе	218
Показания к алло-ТГСК у пациентов с ММ	218
1. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с ММ	218
Цели и сфера применения	218
Критерии включения	218
Критерии исключения	219
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	219
Глава 9. Протоколы трансплантации при хроническом миелолейкозе	225
Показания к алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ	225
1. Алло-ТГСК после кондиционирования в миелоаблативном режиме от родственного HLA-идентичного донора у пациента в хронической фазе ХМЛ	226
Цели и сфера применения	226
Критерии включения	226
Критерии исключения	227
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	228

2. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в хронической фазе ХМЛ	231
Цели и сфера применения	231
Критерии включения	231
Критерии исключения	231
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	232
3. Алло-ТГСК после кондиционирования в миелоаблативном режиме от неродственного HLA-идентичного донора у пациента в хронической фазе ХМЛ	238
Цели и сфера применения	238
Критерии включения	238
Критерии исключения	238
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	239
4. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в хронической фазе ХМЛ	245
Цели и сфера применения	245
Критерии включения	245
Критерии исключения	245
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	246
5. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в хронической фазе ХМЛ	252
Цели и сфера применения	252
Критерии включения	252
Критерии исключения	252
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	253
Глава 10. Протоколы трансплантации при первичном миелофиброзе	259
1. Показания к алло-ТГСК у пациентов с ПМФ	259
Подготовка к ТГСК	259
2. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с ПМФ	260

Цели и сфера применения	260
Критерии включения	260
Критерии исключения	261
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	262
3. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с ПМФ	268
Цели и сфера применения	268
Критерии включения	268
Критерии исключения	268
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	269
4. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с ПМФ	275
Цели и сфера применения	275
Критерии включения	275
Критерии исключения	275
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	276
Глава 11. Альтернативные протоколы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток	282
1. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности	282
Цели и сфера применения	282
Критерии включения	282
Критерии исключения	282
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	283
2. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного/частично совместимого донора или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности	286
Цели и сфера применения	286
Критерии включения	286
Критерии исключения	286
Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ	287

Глава 12. Протокол диагностики и лечения острой реакции «трансплантат против хозяина»	290
1. Диагноз и классификация острой РТПХ	290
Цели и сфера применения	290
Патогенез острой РТПХ	290
Факторы риска острой РТПХ	290
Основные принципы диагностики острой РТПХ	291
2. Стадирование острой РТПХ	291
Симптомы острой РТПХ и стадирование	291
3. Терапия острой РТПХ	293
Основные принципы терапии острой РТПХ	293
Острая РТПХ I степени	293
Острая РТПХ II степени (за исключением РТПХ с вовлечением кишечника и/или печени любой степени тяжести)	293
Острая РТПХ с поражением кишечника и/или печени II степени тяжести, острая РТПХ III–IV степени тяжести	293
Оценка ответа на терапию	294
Оценка ответа острой РТПХ на первую линию ИСТ (ГКС)	295
Терапия острой РТПХ и оценка ответа на ИСТ	296
Терапия острой РТПХ, резистентной к ГКС	297
Оценка ответа на вторую и более линии терапии острой РТПХ, резистентной к ГКС	298
Оценка ответа на вторую и более линии терапии и констатация резистентности острой РТПХ	299
Схема снижения дозы ГКС	300
Пример снижения дозы ГКС у пациента с острой РТПХ весом 70 кг	300
Алгоритм действий при рецидиве острой РТПХ	301
Литература	302
Глава 13. Протокол диагностики и лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина»	304
Диагноз, классификация и терапия хронической РТПХ	304
Цели и сфера применения	304
Классификация хронической РТПХ в зависимости от времени развития и клинических проявлений	304

Исследования, необходимые для диагностики и оценки активности хронической РТПХ	304
Симптомы хронической РТПХ и оценка ее активности	305
Алгоритм итоговой оценки тяжести хронической РТПХ	309
Схема риск-адаптированной терапии хронической РТПХ	311
Оценка ответа на терапию при хронической РТПХ	311
Констатация резистентности к ГКС	311
Терапия хронической РТПХ, резистентной к ГКС	312
Схема снижения дозы ГКС у пациентов с хронической РТПХ	315
Пример снижения дозы ГКС пациенту весом 70 кг	315
Терапия рецидива хронической РТПХ	316
Литература	317

Авторы

Научный редактор

Савченко В. Г. — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный внештатный специалист гематолог Министерства здравоохранения РФ, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Эксперты в области трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Паровичникова Е. Н. — доктор медицинских наук, заведующая отделом химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Васильева В. А. — кандидат медицинских наук, заведующая отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Довыденко М. В. — кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Дроков М. Ю. — кандидат медицинских наук, руководитель сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Кузьмина Л. А. — кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Михальцова Е. Д. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник сектора по изучению иммунных воздействий и осложнений после ТКМ, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Конова З. В. — врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Королева О. М. — врач-гематолог отделения иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Попова Н. Н. — врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Эксперты ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Звонков Е. Е. — доктор медицинских наук, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационаром, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Магомедова А. У. — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Меликян А. Л. — доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Менделеева Л. П. — доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе и инновациям, заведующая отделом химиотерапии парапротеинемических гемобластозов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Михайлова Е. А. — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник сектора клинических исследований и рекомендаций, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Туркина А. Г. — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научно-консультативным отделением химиотерапии миелопролиферативных заболеваний, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Аль-Ради Л. С. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заместитель заведующей консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Габеева Н. Г. — кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-гематолог отделения высокодозной интенсивной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационаром, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Гаврилина О. А. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник сектора клинических исследований и рекомендаций, врач-гематолог, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Грибанова Е. О. — кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационарами, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Кохно А. В. — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник сектора клинических исследований и рекомендаций, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Кравченко С. К. — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов с круглосуточным и дневным стационаром, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Моисеева Т. Н. — кандидат медицинских наук, заведующая консультативным гематологическим отделением с дневным стационаром по проведению интенсивной высокодозной химиотерапии, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Соколов А. Н. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник сектора клинических исследований и рекомендаций, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Соловьев М. В. — кандидат медицинских наук, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии парапротеинемических гемобластозов, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Троицкая В. В. — кандидат медицинских наук, заведующая отделением интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Фидарова З. Т. — кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Шухов О. А. — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-консультативного отделения химиотерапии миелопролиферативных заболеваний, врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Королева Д. А. — врач-гематолог отделения высокодозной интенсивной химиотерапии лимфом с круглосуточным и дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

Сокращения и единицы измерения

Сокращения

АА	апластическая анемия
Алло-ТГСК	трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АПК	антигенпрезентирующие клетки
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АТГ	антитимоцитарный глобулин
Ауто-ТГСК	трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БК	бластный криз
БМО	большой молекулярный ответ
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
в/в	внутривенно
в/к	внутрикожно
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГГТП	гамма-глутамилтрансфераза
ГКС	глюкокортикостероиды
ГСК	гемопоэтические стволовые клетки
ДВККЛ	диффузная В-крупноклеточная лимфома
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИСТ	иммуносупрессивная терапия
ИТК	ингибиторы тирозинкиназ
КТ	компьютерная томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛПЗ	лимфопролиферативные заболевания
МДС	миелодиспластический синдром
ММ	множественная миелома
МНО	международное нормализованное отношение
МРБ	минимальная резидуальная болезнь
МРТ	магнитно-резонансная томография
МЦО	малый цитогенетический ответ
НХЛ	неходжкинская лимфома
ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	острый миелоидный лейкоз
ОФВ1	объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
ПГО	полный гематологический ответ
ПМФ	первичный миелофиброз

ПО	полный ответ
ПР	полная ремиссия
ПР1	первая полная ремиссия
ПР2+	вторая и последующие полные ремиссии
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЦО	полный цитогенетический ответ
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЭТ	позитронно-эмиссионная томография
РТПХ	реакция «трансплантат против хозяина»
СКК	стволовые клетки крови
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФА	фаза акселерации
ХЛЛ	хронический лимфолейкоз
ХМЛ	хронический миелолейкоз
ЦВК	центральный венозный катетер
ЦФ	циклофосфамид
ЧО	частичный ответ
ЧР	частичная ремиссия
ЧЦО	частичный цитогенетический ответ
ЩФ	щелочная фосфатаза
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография
CMV	цитомегаловирус
DIPSS	Dynamic International Prognostic Scoring System
EBMT	The European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ELN	European Leukemia Net
HBcAg	ядерный антиген вируса гепатита В
HBеAg	е-антиген вируса гепатита В
HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
НСТ-CI	The Hematopoietic Cell Transplantation-Specific Comorbidity Index
HLA	антигены главного комплекса гистосовместимости человека (human leukocyte antigens)
IgG	иммуноглобулины класса G
IgM	иммуноглобулины класса M
IPSS	International Prognostic Scoring System
MIPSS70	Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis
OMRS	Oral Mucositis Rating Scale
PROM	Passive Range of Motion

Единицы измерения

г	грамм
Гр	грэй (единица поглощенной дозы излучения, $1 \text{ Гр} = 100 \text{ рад}$)
дл	децилитр
ЕД	единица
кг	килограмм
л	литр
м	метр
мг	миллиграмм
мес	месяц
мин	минута
мкг	микрограмм
мкл	микролитр
мкмоль	микромоль
мл	миллилитр
мм	миллиметр
нед	неделя
см	сантиметр
сут	сутки
ч	час

Предисловие

В настоящее время трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток является важным этапом программного лечения многих заболеваний системы крови. Первые трансплантации были выполнены практически полвека назад, и за это время изменились режимы предтрансплантационного кондиционирования, профилактики реакции «трансплантат против хозяина», а также существенно улучшились принципы сопроводительной терапии, что значительно повлияло на показатели общей выживаемости пациентов после трансплантации. Предпосылкой для создания этой книги явилась необходимость «осмысления» предшествующего опыта трансплантации у взрослых пациентов в нашем центре, что в будущем позволит совершенствовать терапевтические протоколы и улучшить результаты. Эта книга является первой в нашей стране, в которой представлены современные протоколы по выполнению трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у взрослых больных острыми лейкозами, миелодиспластическими синдромами, апластической анемией, различными лимфопролиферативными и миелопролиферативными заболеваниями, а также представлены современные протоколы диагностики и лечения острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина». Основной задачей первого издания этой книги явилась попытка унифицировать используемые сегодня, в современных условиях «взрослой» гематологии, программы предтрансплантационного кондиционирования и профилактики реакции «трансплантат против хозяина» при различных вариантах трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Все протоколы, приведенные в этой книге, создавались в ходе совместной работы специалистов по трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ совместно с другими подразделениями центра.

Эта книга предназначена для гематологов, онкологов, врачей других специальностей, аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов.

Академик РАН В. Г. Савченко

Глава 1. Отбор пациентов и доноров для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

1. Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает основные этапы обследования, отбора и стратификации рисков у пациентов, которым планируется выполнение первой алло-ТГСК. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Основные критерии для стратификации рисков у пациентов, которым планируется выполнение первой алло-ТГСК

- Наличие верифицированного диагноза и статуса (ремиссия, рецидив, стабилизация, прогрессия), которые являются показанием для проведения алло-ТГСК.
- Оценка рисков проведения алло-ТГСК по шкалам EBMT и HCT-CI (приложения 1.1, 1.2).
- Оценка статуса кандидата в реципиенты согласно определению индекса Карновского и ECOG (приложение 1.3):
 - ▲ $\geq 70\%$ или 0–2 балла — для кандидатов на миелоаблативный режим предтрансплантационного кондиционирования;
 - ▲ $\geq 50\%$ или 2–3 балла — для кандидатов на предтрансплантационное кондиционирование в режиме пониженной интенсивности.
- Оценка психологического статуса, отсутствие обострения психических заболеваний.
- Оценка функции почек: концентрация креатинина сыворотки < 177 мкмоль/л (< 2 мг/дл) или клиренс креатинина > 50 мл/мин/1,73 м² (приложение 1.4).
- Оценка функционального состояния сердечной деятельности: фракция выброса левого желудочка $> 35\%$ по Simpson, отсутствие нестабильной стенокардии в анамнезе, отсутствие желудочковых аритмий

высоких градаций (нарушения ритма IV–V градаций по Lawn—Wolf).

- Оценка функции легких: ОФВ1 $\geq 80\%$; по возможности определяют скорректированную диффузионную способность легких (DLCO), которая должна быть $> 35\%$ от должного.
- Оценка функции печени:
 - ▲ концентрация общего билирубина ≤ 22 мкмоль/л (за исключением доказанного синдрома Жильбера), трансаминаз до 1,5–2 норм — для кандидатов на миелоаблативный режим предтрансплантационного кондиционирования;
 - ▲ концентрация общего билирубина ≤ 30 мкмоль/л (за исключением доказанного синдрома Жильбера), трансаминаз до 2 норм — для кандидатов на режим пониженной интенсивности;
 - ▲ отсутствие данных за цирроз печени — для всех кандидатов.

Дополнительные критерии стратификации рисков у пациентов, которым планируется выполнение первой алло-ТГСК

- Иммунодепрессивное состояние: нейтропения, лимфопения с концентрацией CD4+ ≤ 200 клеток/мкл, гипогаммаглобулинемия, аспления, применение высоких доз ГКС на этапе предшествующей химиотерапии.
- Инфекционные осложнения и степень их тяжести в период предшествующей химиотерапии с указанием локализации, чувствительности возбудителя к антимикробным средствам, проводимой терапии: фебрильная нейтропения, пневмония (с указанием установленного возбудителя или отсутствием верификации возбудителя), грибковые инфекции, вирусные инфекции.
- Тромботические, геморрагические события на этапе предшествующей терапии.
- Трансфузионный анамнез, наличие данных за рефрактерность к трансфузиям компонентов донорской крови.
- Наличие врожденных или приобретенных пороков, протезов, имплантатов и других биоматериалов.
- Наличие хронических заболеваний и их стадия.
- Информация о лечении зубов в течение последних 6 мес, при отсутствии информации — обязательно осмотр стоматолога.
- Нутритивный статус: избыточный вес или дефицит массы тела.

Критерии, при наличии которых выполнение алло-ТГСК противопоказано

- Активная CMV-инфекция.
- Активный вирусный гепатит с признаками нарушения функции печени (гипербилирубинемия, синдром цитолиза, снижение белково-синтетической функции печени).
- Выполнение алло-ТГСК с TCR α,β /CD19-деплецией реципиенту, серопозитивному по CMV (CMV IgM—, CMV IgG+) от серонегативного по CMV донора (CMV IgM—, CMV IgG—).
- Наличие неконтролируемой инфекции.
- Онкологические заболевания различных стадий и локализаций вне ремиссии.

Алгоритм принятия решения о выполнении алло-ТГСК

При наличии показаний для выполнения первой алло-ТГСК пациент нуждается в проведении дообследования (приложение 1.5) и стратификации рисков по общесоматическому статусу. После этого медицинская документация отправляется на **трансплантационную комиссию**¹.

Этапы принятия решений о проведении алло-ТГСК

Этап 1 — рассмотрение медицинской документации и направление на инициальное типирование (для поиска родственного или неродственного донора) — решение о возможности проведения алло-ТГСК и инициация поиска донора принимается экспертами на **трансплантационной комиссии**.

Этап 2 — получение информации о наличии потенциальных доноров (родственных и неродственных).

Этап 3 — поиск донора (родственного или неродственного) завершен, согласована дата донации.

Этап 4 — обсуждение сроков госпитализации пациента в отделение трансплантации костного мозга и обследование перед госпитализацией для выполнения первой алло-ТГСК — решение и дата госпитализации в отделение трансплантации костного мозга принимаются экспертами на **трансплантационной комиссии** за 4 нед до планируемой госпитализации.

¹ В состав трансплантационной комиссии входят: заведующий отделением трансплантации костного мозга, врачи отделения трансплантации костного мозга, заведующие и врачи других отделений, участвующие в лечении пациента и его направлении на алло-ТГСК.

2. Отбор доноров аллогенных ГСК

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает основные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Основные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК

- Оценка статуса кандидата в доноры согласно определению индекса Карновского и ECOG-ВОЗ (приложение 1.3).
- Возраст кандидата в доноры 18–70 лет.
- Адекватное психологическое состояние (юридическая дееспособность).
- Наличие HLA-типирования: для родственных — не менее чем по средне-низкому разрешению, для неродственных — по высокому разрешению.
- Оценка статуса по гемотрансмиссивным инфекциям (ВИЧ, вирусные гепатиты с дополнительными маркерами и ПЦР, сифилис) и герпесвирусам (IgG и IgM к CMV, вирусу Эпштейна—Барр).
- Наличие результатов обследования (приложение 1.6).

Дополнительные критерии по отбору доноров аллогенных ГСК

- Информация об инфекционном статусе.
- Информация о структурных и врожденных аномалиях, наличии протезированного биоматериала.
- Поездки в страны Юго-Восточной Азии и Африки.
- Информация о наличии хронических заболеваний и их стадии.
- Информация о лечении зубов, оперативных вмешательствах, переливании компонентов крови, татуировках в течение как минимум 6 мес до донации.
- Количество беременностей и родов в анамнезе.
- Вес донора и реципиента — если вес донора составляет менее 50% от веса пациента, то рекомендуется рассмотреть в качестве источника трансплантата СКК.
- Нутритивный статус: избыточный вес или дефицит массы тела.

Противопоказания для донорства

- Активный вирусный гепатит.
- ВИЧ/СПИД.
- Беременность и период лактации.
- Онкологические заболевания различных стадий и локализаций.

- Серонегативность по CMV (CMV IgM—, CMV IgG—) — при алло-ТГСК с TCR $\alpha\beta$ /CD19-деплецией.
- Декомпенсация хронических заболеваний.

Приложение 1.1. Расчет трансплантационного риска по шкале EBMT

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

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

Пятилетняя летальность (%), связанная с трансплантацией, согласно шкале риска EBMT

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

Приложение 1.2. Расчет трансплантационного риска по шкале НСТ-СІ¹

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

Низкий риск — 0 баллов.

Промежуточный риск — 1–2 балла.

Высокий риск — 3–4 балла.

Крайне высокий — 5 и более баллов.

Статус	Баллы
Дыхательная система	
ОФВ1 66–80% или одышка при небольшой физической нагрузке	2
ОФВ1 ≤ 65% или одышка в покое или потребность в кислородной поддержке	3
Сердечно-сосудистая система	
Мерцательная аритмия или трепетание предсердий, синдром слабости синусового узла или желудочковые аритмии	1
Ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или фракция выброса менее 50%	1
Пороки сердца за исключением пролапса митрального клапана	1
ЖКТ	
Хронический гепатит, билирубин до 1,5 нормы или АЛТ либо АСТ до 2,5 нормы	1
Цирроз, билирубин более 1,5 нормы или АЛТ либо АСТ более 2,5 нормы	3
Болезнь Крона или язвенный колит	1
Язвенная болезнь, требующая лечения	2
Нарушение обмена	
Сахарный диабет, требующий лечения	1
Индекс массы тела > 35 кг/м ²	1
Неврологический статус	
Транзиторная ишемическая атака или острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	1
Психический статус	
Депрессия или тревога, требующие консультации психиатра или лечения	1
Мочевыделительная система	
Концентрация креатинина сыворотки > 176 мкмоль/л, диализ или почечный трансплантат	2

¹ Для оценки трансплантационного риска, ассоциированного с возрастом, вместе с критериями НСТ-СІ используют дополнительный критерий — возраст пациента ≥ 40 лет (1 балл).

Таблица (окончание)

Статус	Баллы
Системные заболевания	
Системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит и другие болезни соединительной ткани, требующие лечения	2
Инфекции	
Инфекционные осложнения, требующие терапии до и после трансплантации	1
Онкологические заболевания	
Любые опухоли в анамнезе, кроме рака кожи (исключая меланому)	3

Приложение 1.3. Индекс Карновского и шкала ECOG-ВОЗ для оценки общего состояния пациента

Индекс Карновского	Активность, %	Шкала ECOG–ВОЗ	Баллы
Состояние нормальное, жалоб нет	100	Нормальная активность	0
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания	90	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию	1
Нормальная активность с усилием	80		
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа	2
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей	60		
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени	3
Инвалид, нуждается в специальной помощи, в том числе медицинской	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация	30	Не способен обслуживать себя, прикован к постели	4
Тяжелый больной. Необходимы госпитализация и активное лечение	20		
Умиравший	10	Умиравший	5

Приложение 1.4. Расчет клиренса креатинина по Кокрофту–Голту

Для мужчин: $\text{КлКр} = [(140 - \text{возраст}) \times \text{вес}] / (72 \times \text{КрПл})$.

Для женщин: $\text{КлКр} = \{[(140 - \text{возраст}) \times \text{вес}] / (72 \times \text{КрПл})\} \times 0,85$,

где вес — масса тела, кг; КлКр — клиренс креатинина, мл/мин; КрПл — концентрация креатинина плазмы, мг/дл.

Приложение 1.5. Список лабораторных и инструментальных исследований для обследования кандидатов на алло-ТГСК

1. Общеклинический анализ крови с лейкоцитарной формулой¹.
2. Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочева́я кислота, креатинин, мочеви́на, билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, ГГТП, ЛДГ, ферритин)¹.
3. Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ по Квику, МНО)¹.
4. Глюкоза венозной крови натощак¹.
5. Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (антитела к ВИЧ, HBsAg качественно, антитела к HBsAg качественно и количественно, HBeAg качественно, HBeAg качественно, на сифилис)².
6. Серологические исследования герпесвирусов (IgG и IgM к CMV, вирусу Эпштейна—Барр)².
7. Определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С с помощью ПЦР (качественно, в случае выявления — количественно)².
8. Исследования по определению статуса основного заболевания¹. Для пациентов с острыми лейкозами обязательна люмбальная пункция с интратекальным введением химиопрепаратов.
9. КТ органов грудной клетки (с записью на CD)².
10. ПЭТ-КТ (при необходимости)².
11. МРТ головного мозга (с записью на CD)².
12. УЗИ печени, селезенки, по показаниям — почек².
13. ЭКГ².
14. Трансторакальная ЭхоКГ².
15. Осмотр специалистов: стоматолог (обязательно), гинеколог (обязательно), оториноларинголог (по показаниям)¹.

Приложение 1.6. Список лабораторных и инструментальных исследований для обследования кандидатов в доноры²

- Общеклинический анализ крови.
- Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, глобулин, общий холестерин, мочева́я кислота, креатинин (расчет клиренса

¹ Актуальность результатов исследований — 2 недели.

² Актуальность результатов исследований — 1 месяц.

- креатинина — см. приложение 3), мочевины, билирубина и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, ЛДГ, сывороточное железо).
- Коагулограмма (АЧТВ, фибриноген, ПТИ по Квику, МНО).
 - Глюкоза венозной крови натощак.
 - Общий анализ мочи.
 - Серологические исследования гемотрансмиссивных инфекций (ВИЧ, HBsAg качественно, антитела к HBsAg качественно и количественно, HBeAg качественно, HBeAg, на сифилис).
 - Серологические исследования герпесвирусных инфекций (CMV, Эпштейна—Барр, вирус герпеса человека 6-го типа).
 - Определение ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С с помощью ПЦР.
 - ЭКГ, по показаниям — трансторакальная ЭхоКГ, холтеровский мониторинг ЭКГ и др.
 - Рентгенография органов грудной клетки, по показаниям — КТ органов грудной клетки и др.
 - УЗИ органов брюшной полости (по показаниям).

Литература

1. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912–9. DOI:10.1182/blood-2005-05-2004
2. Sorror ML, Logan BR, Zhu X, et al. Prospective validation of the predictive power of the hematopoietic cell transplantation comorbidity index: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(8):1479–87. DOI:10.1016/j.bbmt.2015.04.004
3. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31–41. DOI:10.1159/000180580
4. Winter MA, Guhr KN, Berg GM. Impact of various body weights and serum creatinine concentrations on the bias and accuracy of the Cockcroft–Gault equation. *Pharmacotherapy*. 2012;32(7):604–12. DOI:10.1002/j.1875-9114.2012.01098.x
5. Verger E, Salamero M, Conill C. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? *Eur J Cancer*. 1992;28(8–9):1328–30. DOI:10.1016/0959-8049(92)90510-9
6. Péus D, Newcomb N, Hofer S. Appraisal of the Karnofsky performance status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013;13:72. DOI:10.1186/1472-6947-13-72

Глава 2. Протокол инфузии аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает инфузию ГСК у пациентов во время алло-ТГСК.

Подготовка к инфузии ГСК

Убедитесь, что выполнены следующие условия:

- Пациент подписал добровольное информированное согласие на трансплантацию.
- Пациенту на момент введения ГСК установлен ЦВК. При отсутствии его допускается инфузия клеточной взвеси, в которой содержание диметилсульфоксида не превышает 10%.
- Прошло не менее 36 ч после завершения введения цитостатических препаратов, входящих в режим кондиционирования.
- При использовании с –1 дня циклоспорина (в режиме профилактики острой РТПХ) пациенту было введено не менее 3 доз препарата до инфузии ГСК.
- При использовании с –1 дня такролимуса (в режиме профилактики острой РТПХ) пациенту была выполнена инфузия препарата, длительностью не менее 36 ч, до введения ГСК.
- В момент инфузии ГСК введение других препаратов не проводится.
- В момент введения ГСК запрещено проведение плазмафереза и/или гемодиализа.
- При необходимости проведения плазмафереза и/или гемодиализа инфузия ГСК выполняется до и/или через сутки после завершения этих процедур.
- За 2–3 ч до алло-ТГСК рекомендуется проводить инфузионную терапию только в случае использования криоконсервированных ГСК.
- За 30 мин до введения ГСК, при наличии реакций на трансфузию компонентов крови в анамнезе, должна быть использована премедикация антигистаминными препаратами, метилпреднизолоном (если в предыдущие сутки использовали метилпреднизолон).
- При несовместимости между донором и реципиентом по системе АВ0 рекомендовано введение метилпреднизолона в дозе 60 мг перед введением ГСК.

- После получения из лаборатории мешка с ГСК производится его осмотр: указание Ф. И. О. пациента, даты рождения и группы крови, наличие внешних повреждений и/или посторонних примесей в мешке (сгустки, фрагменты костной ткани). В случае выявления «дефектов» мешок возвращается в лабораторию для их устранения.

Инфузия ГСК

Для первого введения выбирают мешок с максимальной клеточностью. При манипуляциях с мешком запрещается использовать металлические инструменты (зажимы, пинцеты и др.). В случае использования криоконсервированных ГСК их предварительно размораживают на водяной бане или программном размораживателе при температуре 37 °С. После разморозки врач проверяет, что в мешке отсутствуют остаточные фрагменты льда, после чего прокалывает мешок системой для инфузии. Система для инфузии должна иметь фильтр размером от 150–260 микрон (обычная система для инфузии крови имеет фильтр в 175 микрон). Перед началом инфузии пациент сверяет Ф. И. О на мешке.

Начальная скорость введения ГСК составляет 3–5 мл/мин (4–5 мин), после чего скорость можно увеличить до максимально возможной. В случае развития гемолиза инфузия ГСК из следующего мешка не проводится. Инфузии ГСК из следующих мешков возобновляют после хотя бы частичного купирования гемолиза или лизиса эритроцитов. После завершения инфузии ход ЦВК, который был использован для трансплантации, промывают физиологическим раствором. Далее пациент находится под пристальным наблюдением медицинского персонала. Через 2 ч после завершения инфузии выполняют биохимическое исследование крови (оценка сывороточной концентрации K^+).

Литература

1. Foïs E, Desmartin M, Benhamida S, et al. Recovery, viability and clinical toxicity of thawed and washed haematopoietic progenitor cells: Analysis of 952 autologous peripheral blood stem cell transplantations. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(9): 831–5. DOI:10.1038/sj.bmt.1705830
2. Quilligan JJ, Turkel H. Bone marrow infusion and its complications. *Am J Dis Child.* 1946;71:457–65. DOI:10.1001/archpedi.1946.02020280002001
3. Stimpson M. Infusion of Hematopoietic Stem Cells. https://www.seattlecca.org/sites/default/files/page_content/2017-10/6-Transplant-and-Infusion-Phase.pdf

Глава 3. Протокол внутривенного введения антитимоцитарного глобулина

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает введение лошадиного АТГ.

Подготовка к введению

Убедитесь, что вы информированы обо всех аллергических реакциях пациента. Перед началом введения препарата АТГ настоятельно рекомендуется проведение пробы с этим препаратом. Несмотря на то что чувствительность и специфичность этого теста клинически не доказаны и его положительный результат не повлияет на введение препарата, проведение тестов рекомендовано для оценки вероятности развития анафилактической реакции на его введение.

Методика проведения пробы

На внутренней стороне предплечья, отступив на 5 см от лучезапястного сустава, проводится укол в кожу на глубину 1–1,5 мм через каплю неразведенного препарата. Для этого используют инъекционные иглы для в/к вливаний, имеющие ограничитель глубины. Если через 20 мин после накалывания кожи не происходит образования папулы или волдыря, следует продолжить тестирование путем в/к инъекции: кожу сгибательной поверхности предплечья или на спине обрабатывают 70% спиртом, после чего туберкулиновым или инсулиновым шприцем вводят 0,02 мл препарата, разведенного 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций в концентрации 1:1000 (по объему) с одновременной контрольной инъекцией 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций в том же объеме на расстоянии 5 см. Оценка результатов производится через 20 мин. Образование волдыря в месте введения препарата диаметром, превышающим на 3 мм и более диаметр волдыря в месте контрольной инъекции с 0,9% раствора натрия хлорида, а также положительный накожный тест свидетельствуют о повышенной чувствительности к препарату и вероятности развития системной аллергической реакции при его в/в введении.

Инфузия АТГ

С целью снижения вероятности выпадения осадка суточная доза препарата АТГ делится на 2 приблизительно равные дозы. Рекомендуется подбирать дозы, кратные 250 мг (1 ампуле). Например, вес пациента 75 кг. Суточная доза 750 мг: утренняя — 500 мг, вечерняя — 250 мг.

Каждая доза препарата разводится на 0,9% растворе хлорида натрия в объеме 500 мл. Время введения каждой из доз препарата АТГ составляет 6 ч:

Утренняя доза — 10:00–16:00.

Вечерняя доза — 17:00–23:00.

Введение препарата идет параллельно с введением метилпреднизолона в суммарной дозе 3 мг/кг (но не более 250 мг/сут). Началу инфузии препарата АТГ предшествует в/в болюсное введение 30 мг метилпреднизолона с последующей 13-часовой инфузией (с 10:00 по 23:00) оставшейся суточной дозы метилпреднизолона.

Литература

1. Pihusch R, Holler E, Mühlbayer D, et al. The impact of antithymocyte globulin on short-term toxicity after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2002;30(6):347–54. DOI:10.1038/sj.bmt.1703640

Глава 4. Протоколы трансплантации при остром миелоидном лейкозе

Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ

- В дебюте ОМЛ не выполнены исследования, необходимые для стратификации больных на группы риска (цитогенетическое и молекулярное исследование).
- В период индукционной и консолидирующей терапии допускалась редукция доз цитостатических препаратов или использование низкодозных программ.
- Все пациенты в ПР1, кроме больных ОМЛ с inv16, t(8;21), t(15;17) в молекулярной ремиссии.
- Достижение ПР1 после второго курса индукции и достижение ПР1 после констатации первичной резистентности.
- ПР2+.
- Женщины, которым диагноз ОМЛ был установлен во время беременности.
- Лейкоциты в дебюте заболевания более $100 \times 10^9/\text{л}$.
- Лейкемиды (кожа, яичники, молочные железы).
- Клиническая опция.

1. Алло-ТГСК после кондиционирования в миелоаблативном режиме от родственного HLA-идентичного донора у пациента в ПР ОМЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента в ПР ОМЛ при алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в миелоаблативном режиме. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ).

- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 35 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Клинико-гематологическая ремиссия ОМЛ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга не более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемой трансплантации. Отсутствие экстрамедуллярного очага поражения).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано**:

- Возраст старше 35 лет.
- Более 5 курсов с антрациклиновыми антибиотиками (суммарно более 750 мг/м², в пересчете на даунорубин).
- Предшествующая ауто-ТГСК или алло-ТГСК.
- Лучевая терапия в анамнезе.
- Отсутствие ПР (количество бластных клеток в пунктате костного мозга более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемой трансплантации).
- Наличие экстрамедуллярного поражения.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Вирусный гепатит В и/или С в анамнезе, обнаружение **любых** маркеров гепатита В и С (кроме антител к HbsAg после вакцинации).
- Использование гемтузумаба в режиме индукции ремиссии.

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или во внутреннюю яремную, в наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «–1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблице 4.1.1 и приложении 4.1.1.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 4.1.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
	ЦФ	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, в течение 2 ч (в 12:00)
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Кальция фолинат	50 мг/сут	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Месна	120% от дозы ЦФ	–	–3, –2 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)

Таблица 4.1.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –7 по +14 день (при наличии тромбозов в анамнезе до +28 дня включительно)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –6 по –1 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (в 7:00; 11:00; 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –7 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –2 день	Внутрь, 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	С –6 по –2 день	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –6 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 4.1.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

[illegible]

2. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в ПР ОМЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента в ПР ОМЛ при алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ»).
- Наличие противопоказаний к выполнению трансплантации в миелоаблативном режиме.
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 70 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Клинико-гематологическая ремиссия ОМЛ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга не более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 70 лет.
- Отсутствие клинико-гематологической ремиссии (количество бластных клеток в пунктате костного мозга более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования).
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка

трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 4.2.1, 4.2.2 и приложениях 4.2.1, 4.2.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 4.2.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -10 по -5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-6, -5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С -4 по -1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)

Таблица 4.2.1 (продолжение). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	—	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	—	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –11 по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –10 по –3 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
Сопроводительная терапия	Диазепам ¹	10 мг	—	–6, –5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь

Таблица 4.2.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **лошадиного АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Урсодезокси- холевая кислота	12 мг/кг	—	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 4.2.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–5, –4 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)

Таблица 4.2.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	—	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	—	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –11 по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –10 по –3 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–6, –5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

[illegible]

3. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента вне ремиссии ОМЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента вне ремиссии ОМЛ при алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Отсутствие клинико-гематологической ремиссии ОМЛ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга более 5% в двух последовательных пункциях. Дата последней пункции не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования. Опухолевая природа должна быть подтверждена несколькими методами исследования).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- Ремиссия ОМЛ.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную вену, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблице 4.3.1 и приложении 4.3.1.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 4.3.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Цитарабин	6000 мг/м ²	18 000 мг/м ²	С -14 по -12 день	В/в, в течение 3 ч, по 3000 мг/м ² 2 раза/сут (9:00, 21:00)
	Митоксантрон	10 мг/м ²	30 мг/м ²	С -12 по -10 день	В/в, в течение 10 мин, 1 раз/сут (12:00)
	Флударабин	33 мг/м ²	132 мг/м ²	С-4 по -1 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -3 по -2 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)

Таблица 4.3.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 дня по +60 день, затем постепенное снижение к +90 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –15 по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –14 по –10 день; с –4 по –1 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –15 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –4 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–3, –2, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –14 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 4.3.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

4. Алло-ТГСК после кондиционирования в миелоаблативном режиме от неродственного HLA-идентичного донора у пациента в ПР ОМЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику РТПХ у пациента в ПР ОМЛ при алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в миелоаблативном режиме. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 35 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Клинико-гематологическая ремиссия ОМЛ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга не более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования. Отсутствие экстрамедуллярного очага поражения).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 35 лет включительно.
- Более 5 курсов с антрациклиновыми антибиотиками (суммарно более 750 мг/м² в пересчете на даунорубицин).
- Предшествующая ауто-ТГСК или алло-ТГСК.
- Лучевая терапия в анамнезе.

- Отсутствие клинико-гематологической ремиссии (количество бластных клеток в пунктате костного мозга более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования).
- Наличие экстрамедуллярного поражения.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Вирусный гепатит В и/или С в анамнезе, обнаружение **любых** маркеров гепатита В и С (кроме антител к HBsAg после вакцинации).
- Использование гемтузумаба в режиме индукции ремиссии.

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «–1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 4.4.1, 4.4.2 и приложениях 4.4.1, 4.4.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 4.4.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
	ЦФ	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, в течение 2 ч (в 12:00)
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	–	–3, –2 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолиат	50 мг/сут	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –7 по +14 день (до +28 дня при наличии тромбозов в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	–	С –6 по –1 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –7 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема

Таблица 4.4.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –2 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	С –6 по –2 день	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –6 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 4.4.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
	ЦФ	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, в течение 2 ч (в 12:00)
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)

Таблица 4.4.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Метотрексат	10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	—3, —2 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С —4 по —1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С —7 по +14 день (до +28 дня при наличии тромбозов в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С —6 по —1 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С —7 по —1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С —7 по —2 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	С —6 по —2 день	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С —6 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 4.4.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

[illegible]

[illegible]

5. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента ПР ОМЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику РТПХ у пациента в ПР ОМЛ при алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ»).
- Наличие противопоказаний к выполнению трансплантации в миелоаблативном режиме.
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 70 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования пациента и донора (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и возможность заготовки трансплантата от HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Клинико-гематологическая ремиссия ОМЛ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга не более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования. Отсутствие экстрамедуллярного очага поражения).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 70 лет.
- Отсутствие клинико-гематологической ремиссии (количество бластных клеток в пунктате костного мозга более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования).

- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «–1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 4.5.1, 4.5.2 и приложениях 4.5.1, 4.5.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 4.5.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –6 по –5 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема

Таблица 4.5.1 (продолжение). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолиат	50 мг	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –11 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг	–	С –10 по –4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	–	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	–	–6, –5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	–	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)

Таблица 4.5.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 4.5.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –5 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема

Таблица 4.5.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –3 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолиат	50 мг	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –10 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг	–	С –9 по –4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	–	С –6 по –4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	–	–5, –4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	–	С –9 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

[illegible]

6. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента вне ремиссии ОМЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента вне ремиссии ОМЛ при алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 70 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Отсутствие клинико-гематологической ремиссии ОМЛ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемой трансплантации).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 70 лет.
- Ремиссия ОМЛ.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблице 4.6.1 и приложении 4.6.1.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 4.6.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Цитарабин	6000 мг/м ²	18 000 мг/м ²	С -14 по -12 день	В/в, в течение 3 ч, по 3000 мг/м ² 2 раза/сут (9:00, 21:00)
	Митоксантрон	10 мг/м ²	30 мг/м ²	С -12 по -10 день	В/в, в течение 10 мин, 1 раз/сут (12:00)
	Флударабин	33 мг/м ²	132 мг/м ²	С -4 по -1 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-3, -2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)

Таблица 4.6.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +90 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –15 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –14 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –15 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –4 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–3, –2, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С –14 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

7. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в ПР ОМЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента в ПР ОМЛ при алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 70 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования пациента и донора (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и возможность заготовки трансплантата от неродственного HLA частично совместимого/родственного гаплоидентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Клинико-гематологическая ремиссия ОМЛ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга не более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемой трансплантации. Отсутствие экстрамедуллярного очага поражения).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 70 лет.
- Отсутствие клинико-гематологической ремиссии (количество бластных клеток в пунктате костного мозга более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемой трансплантации).

- Экстрamedулярное поражение.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 4.7.1, 4.7.2 и приложениях 4.7.1, 4.7.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 4.7.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -10 по -5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-6, -5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема

Таблица 4.7.1 (продолжение). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	–	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –11 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	–	С –10 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	–	С –7 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	–	–6, –5, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	–	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)

Таблица 4.7.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 4.7.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –7 по –2 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	–	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)

Таблица 4.7.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –8 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –7 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –8 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –4 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–3, –2, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –7 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 4.7.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

[illegible]

8. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента вне ремиссии ОМЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента вне ремиссии ОМЛ при алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОМЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 70 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Отсутствие клинико-гематологической ремиссии ОМЛ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемой трансплантации).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 70 лет.
- Ремиссия ОМЛ.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка

трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблице 4.8.1 и приложении 4.8.1.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 4.8.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Цитарабин	6000 мг/м ²	18 000 мг/м ²	С -14 по -12 день	В/в, в течение 3 ч, по 3000 мг/м ² 2 раза/сут (9:00, 21:00)
	Митоксантрон	10 мг/м ²	30 мг/м ²	С -12 по -10 день	В/в, в течение 10 мин, 1 раз/сут (12:00)
	Флударабин	33 мг/м ²	132 мг/м ²	С -4 по -1 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-3, -2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)

Таблица 4.8.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +90 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –15 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –14 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –15 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –4 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–3, –2, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С –14 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

[illegible]

Глава 5. Протоколы трансплантации при остром лимфобластном лейкозе

Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ

- Возраст до 65 лет.
- t(4;11) в ПР1.
- t(1;19) в ПР1.
- t(9;22) в ПР1.
- Double- и triple-hit.
- Лейкоцитоз более $30 \times 10^9/\text{л}$ в дебюте Ph-негативного В-ОЛЛ (за исключением случаев МРБ-негативности на ВСЕХ точках, предусмотренных протоколом «ОЛЛ-2009/2016»).
- ПР1, достигнутая на 2-й линии терапии, при первичной резистентности.
- ПР1 с персистенцией МРБ до 190 дня включительно (6 мес) или появление МРБ на любом сроке.
- ПР2+.
- Острый лейкоз смешанного фенотипа.
- Поражение молочных желез, кожи и яичников в дебюте ОЛЛ (кроме зрелого В-ОЛЛ и Беркитт-лейкоза).
- Клиническая опция.

1. Алло-ТГСК после кондиционирования в миелоаблативном режиме от родственного HLA-идентичного донора у пациента в ПР ОЛЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента в ПР ОЛЛ при алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в миелоаблативном режиме. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 35 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Клинико-гематологическая ремиссия ОЛЛ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга не более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемой трансплантации. Отсутствие экстрамедуллярного очага поражения).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано**:

- Возраст старше 35 лет.
- Предшествующая ауто-ТГСК или алло-ТГСК.
- Лучевая терапия в анамнезе.
- Отсутствие клинико-гематологической ремиссии (количество бластных клеток в пунктате костного мозга более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемой трансплантации).
- Наличие экстрамедуллярного поражения.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Вирусный гепатит В и/или С в анамнезе, обнаружение **любых** маркеров гепатита В и С (кроме антител к HBsAg после вакцинации).
- Использование инотузумаба в режиме индукции ремиссии.

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата пред-

шествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «–1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблице 5.1.1 и приложении 5.1.1.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

NB! Перед началом кондиционирования в случае Ph+ ОЛЛ необходимо отменить ИТК.

Таблица 5.1.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
	ЦФ	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч в 12:00
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –7 по +14 день (при наличии тромбозов в анамнезе до +28 дня)	В/в, инфузия в течение 24 ч

Таблица 5.1.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –6 по –1 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (в 7:00; 11:00; 18:00)
	Месна	120% от дозы ЦФ	—	–3, –2 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –7 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –1 день	Внутрь, 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	С –6 по –2 день	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –6 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

2. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в ПР ОЛЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента в ПР ОЛЛ при алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ»).
- Наличие противопоказаний к выполнению трансплантации в миелоаблативном режиме.
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 70 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Клинико-гематологическая ремиссия ОЛЛ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга не более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования. Отсутствие экстрамедуллярного очага поражения).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 70 лет.
- Отсутствие клинико-гематологической ремиссии (количество бластных клеток в пунктате костного мозга более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования).

- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 5.2.1, 5.2.2 и приложениях 5.2.1, 5.2.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

NB! Перед началом кондиционирования в случае Rh+ ОЛЛ необходимо отменить ИТК.

Таблица 5.2.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -10 по -5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-6, -5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема

Таблица 5.2.1 (продолжение). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –11 по +14 день (в случае наличия инфицирования гепатитом В, С и тромбозов в анамнезе до +28 дня)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	–	С –10 по –3 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00;11:00;18:00)
	Кальция фолиат	50 мг/сут	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	–	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут

Таблица 5.2.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **лошадиного АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Диазепам ¹	10 мг	—	—6, —5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С —10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 5.2.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С —9 по —4 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	—5, —4 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С —3 по —1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С —1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)

Таблица 5.2.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	—	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	—	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –3 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –10 по +14 день (при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе — до +28 дня)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –10 по –3 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –10 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –6 по –4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–5, –4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –9 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

[illegible]

3. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента вне ремиссии ОЛЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента вне ремиссии ОЛЛ при алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Отсутствие клинико-гематологической ремиссии ОЛЛ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга более 5% в двух последовательных пункциях. Дата последней пункции не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования. Опухолевая природа должна быть подтверждена несколькими методами исследования).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- Ремиссия ОЛЛ.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблице 5.3.1 и приложении 5.3.1.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

NB! Перед началом кондиционирования в случае Ph+ ОЛЛ необходимо отменить ИТК.

Таблица 5.3.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Цитарабин	6000 мг/м ²	18 000 мг/м ²	С -14 по -12 день	В/в, в течение 3 ч, по 3000 мг/м ² 2 раза/сут (9:00, 21:00)
	Митоксантрон	10 мг/м ²	30 мг/м ²	С -12 по -10 день	В/в, в течение 10 мин, 1 раз/сут (12:00)
	Флударабин	33 мг/м ²	132 мг/м ²	С -4 по -1 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -3 по -2 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)

Таблица 5.3.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +90 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –15 по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –14 по –10 день; с –4 по –1 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –15 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –4 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–3, –2, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С–14 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

[illegible]

4. Алло-ТГСК после кондиционирования в миелоаблативном режиме от неродственного HLA-идентичного донора у пациента в ПР ОЛЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента в ПР ОЛЛ при алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в миелоаблативном режиме. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 35 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного неродственного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Клинико-гематологическая ремиссия ОЛЛ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга не более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования. Отсутствие экстрамедуллярного очага поражения).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 35 лет включительно.
- Предшествующая ауто-ТГСК или алло-ТГСК.
- Лучевая терапия в анамнезе.
- Отсутствие клинико-гематологической ремиссии (количество бластных клеток в пунктате костного мозга более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования).
- Наличие экстрамедуллярного поражения.

- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Вирусный гепатит В и/или С в анамнезе, обнаружение **любых** маркеров гепатита В и С (кроме антител к HBsAg после вакцинации).
- Использование инотузумаба в режиме индукции ремиссии.

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 5.4.1, 5.4.2 и приложениях 5.4.1, 5.4.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

NB! Перед началом кондиционирования в случае Rh⁺ ОЛЛ необходимо отменить ИТК.

Таблица 5.4.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
	ЦФ	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	–	–3, –2 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолиат	50 мг/сут	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –7 по +14 день (до +28 дня при наличии тромбозов в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	–	С –6 по –1 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –7 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема

Таблица 5.4.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **лошадиного АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –2 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	С –6 по –2 день	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –6 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 5.4.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
	ЦФ	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)

Таблица 5.4.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Метотрексат	10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	—3, —2 день	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С —4 по —1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С —7 по +14 день (до +28 дня при наличии тромбозов в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С —6 по —1 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С —7 по —1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С —7 по —2 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	С —6 по —2 день	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С —6 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 5.4.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

[illegible]

5. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в ПР ОЛЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ при алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в ПР ОЛЛ. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ»).
- Наличие противопоказаний к выполнению трансплантации в миелоаблативном режиме.
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 70 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Клинико-гематологическая ремиссия ОЛЛ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга не более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования. Отсутствие экстрамедуллярного очага поражения).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 70 лет.
- Отсутствие клинико-гематологической ремиссии (количество бластных клеток в пунктате костного мозга более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования).

- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «D0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «–1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 5.5.1, 5.5.2 и приложениях 5.5.1, 5.5.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

NB! Перед началом кондиционирования в случае Ph+ ОЛЛ необходимо отменить ИТК.

Таблица 5.5.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–6, –5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема

Таблица 5.5.1 (продолжение). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –11 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг	–	С –10 по –4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	–	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	–	–6, –5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	–	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)

Таблица 5.5.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **лошадиного АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 5.5.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –5 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема

Таблица 5.5.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –3 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –11 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг	–	С –9 по –4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	–	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	–	–5, –4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	–	С –9 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 5.5.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

[illegible]

6. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента вне ремиссии ОЛЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента вне ремиссии ОЛЛ при алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 70 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Отсутствие клинико-гематологической ремиссии ОЛЛ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемой трансплантации).

Критерии исключения

- Возраст старше 70 лет.
- Клинико-гематологическая ремиссия ОЛЛ.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «–1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблице 5.6.1 и приложении 5.6.1.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

NB! Перед началом кондиционирования в случае Ph+ ОЛЛ необходимо отменить ИТК.

Таблица 5.6.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Цитарабин	6000 мг/м ²	18 000 мг/м ²	С –14 по –12 день	В/в, в течение 3 ч, по 3000 мг/м ² 2 раза/сут (9:00, 21:00)
	Митоксантрон	10 мг/м ²	30 мг/м ²	С –12 по –10 день	В/в, в течение 10 мин, 1 раз/сут (12:00)
	Флударабин	33 мг/м ²	132 мг/м ²	С –4 по –1 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –3 по –2 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема

Таблица 5.6.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +90 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	с –15 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –14 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –15 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –4 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–3, –2, +3, +4 день	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –14 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 5.6.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

[illegible]

7. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в ПР ОЛЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента в ПР ОЛЛ при алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 70 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного неродственного HLA-совместимого/родственного гаплоидентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Клинико-гематологическая ремиссия ОЛЛ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга не более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемой трансплантации. Отсутствие экстрамедуллярного очага поражения).

Критерии исключения

- Возраст старше 70 лет.
- Отсутствие клинико-гематологической ремиссии (количество бластных клеток в пунктате костного мозга более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемой трансплантации).
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка

трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 5.7.1, 5.7.2 и приложениях 5.7.1, 5.7.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

ВВ! Перед началом кондиционирования в случае Ph+ ОЛЛ необходимо отменить ИТК.

Таблица 5.7.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -10 по -5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-6, -5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема

Таблица 5.7.1 (продолжение). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 день	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	–	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	с –11 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	–	С –10 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	–	С –7 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	–	–6, –5, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь

Таблица 5.7.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Урсодезокси- холевая кислота	12 мг/кг	—	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 5.7.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –7 по –2 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 × 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)

Таблица 5.7.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –8 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –7 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –8 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –4 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–3, –2, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С –7 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

[illegible]

Приложение 5.7.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

8. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента вне ремиссии ОЛЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента вне ремиссии ОЛЛ при алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ОЛЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 70 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного неродственного HLA-совместимого/родственного гаплоидентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Отсутствие клинико-гематологической ремиссии ОЛЛ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга более 5%. Дата пункции не более 14 дней до момента планируемой трансплантации).

Критерии исключения

- Возраст старше 70 лет.
- Клинико-гематологическая ремиссия ОЛЛ.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблице 5.8.1 и приложении 5.8.1.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

NB! Перед началом кондиционирования в случае Ph+ ОЛЛ необходимо отменить ИТК.

Таблица 5.8.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Цитарабин	6000 мг/м ²	18 000 мг/м ²	С -14 по -12 день	В/в, в течение 3 ч, по 3000 мг/м ² 2 раза/сут (9:00, 21:00)
	Митоксантрон	10 мг/м ²	30 мг/м ²	С -12 по -10 день	В/в, в течение 10 мин, 1 раз/сут (12:00)
	Флударабин	33 мг/м ²	132 мг/м ²	С -4 по -1 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-3, -2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)

Таблица 5.8.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +90 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –15 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –14 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –15 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –4 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–3, –2, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –14 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Глава 6. Протоколы трансплантации при миелодиспластических синдромах и апластической анемии

Показания к алло-ТГСК у пациентов с МДС

- Группа промежуточного-1 риска, при наличии неблагоприятных аномалий кариотипа, промежуточного-2 и высокого риска по шкале IPSS или группа промежуточного ($\geq 3,5$ балла), высокого и очень высокого риска по шкале IPSS-R.
- МДС без избытка бластов из группы промежуточного-1 риска по шкале IPSS или промежуточного риска по шкале IPSS-R, резистентные к адекватной проводимой терапии, с выраженной зависимостью от трансфузий компонентов крови (2 единицы эритроцитарной взвеси в месяц в течение 6 мес).
- МДС с изолированной делецией 5q с мутацией TP53.
- При прогрессии в рамках МДС (в том числе и МДС с избытком бластов).
- МДС, после предшествующей лучевой и химиотерапии — консультация в трансплантационном центре.
- Клиническая опция.

Показания к алло-ТГСК у пациентов с АА

- В первой линии терапии (тяжелая и сверхтяжелая форма АА) в возрасте до 40—45 лет при наличии HLA-идентичного родственного донора.
- Рецидив/рефрактерное течение после 1—2 курсов АТГ у пациентов в возрасте младше 45 лет, при наличии HLA-идентичного или альтернативного донора.
- У больных АА при выявлении хромосомных aberrаций.
- Клиническая опция.

1. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с МДС

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента с МДС при алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. «Показания к алло-ТГСК у пациентов с МДС»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст 18–65 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Критерии исключения

- При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**
- Возраст старше 65 лет.
- Пациенты с трансформацией в острый лейкоз.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 6.1.1, 6.1.2 и приложениях 6.1.1, 6.1.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 6.1.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -10 по -5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-6, -5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С -4 по -1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С -1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)

Таблица 6.1.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	—	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	—	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолилат	50 мг/сут	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –11 по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –10 по –3 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–6, –5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 6.1.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–5, –4 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –11 по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч

Таблица 6.1.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –10 по –3 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–6, –5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 6.1.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

[illegible]

2. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с МДС

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента с МДС при алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. «Показания к алло-ТГСК у пациентов с МДС»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст 18–65 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- Пациенты с трансформацией в острый лейкоз.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «–1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 6.2.1, 6.2.2 и приложениях 6.2.1, 6.2.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 6.2.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –6 по –5 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)

Таблица 6.2.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Метотрексат	10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С —4 по —1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С —11 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг	—	С —10 по —4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С —11 по —1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С —7 по —5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	—6, —5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С —10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 6.2.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –5 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 × 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –3 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолиат	50 мг	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –10 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг	–	С –9 по –4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема

Таблица 6.2.2. (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Карбамазепин	200 мг	—	С –6 по –4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–5, –4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –9 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 6.2.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

[illegible]

3. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с МДС

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента с МДС при алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. «Показания к алло-ТГСК у пациентов с МДС»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст 18–65 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- Пациенты с трансформацией в острый лейкоз.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 6.3.1, 6.3.2 и приложениях 6.3.1, 6.3.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 6.3.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -10 по -5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-6, -5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С -4 по -1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи

Таблица 6.3.1. (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –11 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –10 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–6, –5, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 6.3.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –7 по –2 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 × 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	–	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –8 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	–	С –7 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –8 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	–	С –4 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	–	–3, –2, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	–	С –7 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)

Таблица 6.3.2. (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 6.3.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

[illegible]

4. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с АА

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациентов с АА при алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

- Наличие показаний для трансплантации (см. «Показания к алло-ТГСК у пациентов с АА»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Критерии исключения

- Возраст старше 45 лет.
- Поздние клональные изменения.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата пред-

шествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «–1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблице 6.4.1 и приложении 6.4.1.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 6.4.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	25 мг/м ²	100 мг/м ²	С –5 по –2 день	В/в, в течение 30 мин
	ЦФ	25 мг/кг	100 мг/кг	С –5 по –2 день	В/в, в течение 3 ч 1 раз/сут (в 12:00)
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	25 мг/кг	100 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С –1 дня по +230 день затем постепенное снижение к +270 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)

Таблица 6.4.1. (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –6 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Месна	120% от дозы ЦФ	—	С –5 по –2 день	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –5 по –1 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –6 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –5 по –1 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	С –5 по –2 день	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –5 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Глава 7. Протоколы трансплантации при лимфопролиферативных заболеваниях

1. Показания к алло-ТГСК у пациентов с ЛПЗ

Показания к алло-ТГСК у пациентов с ДВККЛ

- Возраст до 65 лет.
- При наличии мутации TP53 на момент диагностики при условии достижения ПР, ЧР или стабилизации заболевания.
- При любом рецидиве, при котором выявлена мутация TP53, при условии достижения ПР, ЧР или стабилизации заболевания.
- Ранний рецидив (менее 1 года) после ауто-ТГСК при условии достижения ПР, ЧР или стабилизации заболевания.
- Клиническая опция.

Показания к алло-ТГСК у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны

- Возраст до 65 лет.
- В первой линии терапии при наличии мутации TP53 при ПР, ЧР или стабилизации заболевания.
- Ранний рецидив (менее 1 года) после ауто-ТГСК при условии достижения ПР, ЧР или стабилизации заболевания.
- При любом рецидиве, при котором выявлена мутация TP53, при условии достижения ПР, ЧР или стабилизации заболевания.
- Клиническая опция.

Показания к алло-ТГСК у пациентов с ХЛЛ

- Возраст до 50 лет.
- Выполняется одно из условий:
 - ▲ наличие делеции 17p13 (с процентом клеток $\geq 10\%$) и/или мутация TP53;
 - ▲ не более 3 линий программной терапии, включая таргетную терапию;
 - ▲ синдром Рихтера (трансформация в ДВККЛ, ремиссия);
 - ▲ любой комплексный кариотип — более 5 поломок.
- Клиническая опция.

2. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с ДВККЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациентов с ДВККЛ при алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ДВККЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- Более 5 линий терапии.
- Отсутствие ЧО на проводимую терапию (химиорефрактерность опухоли) или прогрессия.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 7.2.1, 7.2.2 и приложениях 7.2.1, 7.2.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 7.2.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -10 по -5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-6, -5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С -4 по -1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С -1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи

Таблица 7.2.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	—	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	—	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С —4 по —1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С —11 по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С —10 по —3 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С —11 по —1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С —7 по —5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	—6, —5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С —10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 7.2.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–5, –4 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 × 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –11 по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	–	С –10 по –3 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)

Таблица 7.2.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–6, –5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 7.2.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

[illegible]

3. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с ДВККЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента с ДВККЛ при алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ДВККЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- Более 5 линий терапии.
- Отсутствие ЧО на проводимую терапию (химиорефрактерность опухоли) или прогрессия.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «–1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 7.3.1, 7.3.2 и приложениях 7.3.1, 7.3.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 7.3.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –6 по –5 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 × 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи

Таблица 7.3.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С —4 по —1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С —11 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг	—	С —10 по —4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С —11 по —1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С —7 по —5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	—6, —5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С —10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 7.3.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –5 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –3 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –10 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг	–	С –9 по –4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема

Таблица 7.3.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Карбамазепин	200 мг	—	С –6 по –4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–5, –4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –9 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 7.3.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

[illegible]

4. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого донора или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с ДВККЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациентов с ДВККЛ при алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ДВККЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-совместимого донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- Более 5 линий терапии.
- Отсутствие ЧО на проводимую терапию (химиорефрактерность опухоли) или прогрессия.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 7.4.1, 7.4.2 и приложениях 7.4.1, 7.4.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 7.4.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -10 по -5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-6, -5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С -4 по -1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 × 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи

Таблица 7.4.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –11 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –10 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–6, –5, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 7.4.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –7 по –2 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 × 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	–	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –8 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	–	С –7 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –8 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	–	С –4 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	–	–3, –2, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	–	С –7 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

5. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с лимфомой из клеток мантийной зоны

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны при алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- Более 5 линий терапии.
- Отсутствие ЧО на проводимую терапию (химиорефрактерность опухоли) или прогрессия заболевания.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «–1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 7.5.1, 7.5.2 и приложениях 7.5.1, 7.5.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 7.5.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–6, –5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи

Таблица 7.5.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	—	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	—	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –11 по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –10 по –3 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
Профилактика инфекций	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–6, –5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 7.5.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–5, –4 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 × 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолиат	50 мг/сут	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –11 по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч

Таблица 7.5.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –10 по –3 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–6, –5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

6. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с лимфомой из клеток мантийной зоны

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны при алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- Более 5 линий терапии
- Отсутствие ЧО на проводимую терапию (химиорефрактерность опухоли) или прогрессия заболевания.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 7.6.1, 7.6.2 и приложениях 7.6.1, 7.6.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 7.6.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -10 по -5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -6 по -5 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С -4 по -1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С -1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 × 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи

Таблица 7.6.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С —4 по —1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С —11 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг	—	С —10 по —4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С —11 по —1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С —7 по —5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	—6, —5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С —10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 7.6.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –5 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 × 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –3 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –10 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг	–	С –9 по –4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема

Таблица 7.6.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Карбамазепин	200 мг	—	С –6 по –4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–5, –4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –9 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 7.6.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

[illegible]

7. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с лимфомой из клеток мантийной зоны

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны при алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с лимфомой из клеток мантийной зоны»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Критерии исключения

- При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**
- Возраст старше 65 лет.
- Более 5 линий терапии
- Отсутствие ЧО на проводимую терапию (химиорефрактерность опухоли) или прогрессия заболевания.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 7.7.1, 7.7.2 и приложениях 7.7.1, 7.7.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 7.7.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -10 по -5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-6, -5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С -4 по -1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 × 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи

Таблица 7.7.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –11 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –10 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–6, –5, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 7.7.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –7 по –2 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 × 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –8 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –7 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –8 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –4 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–3, –2, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С –7 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)

Таблица 7.7.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 7.7.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

[illegible]

8. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с В-клеточной лимфомой без предшествующей ауто-ТСКК

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациентов с В-клеточными лимфомами без предшествующей ауто-ТСКК при алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ЛПЗ»).
- Пациенты с верифицированным диагнозом ЛПЗ без предшествующей ауто-ТСКК в ЧР или ПР.
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-совместимого донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- Предшествующая ауто-ТСКК.
- Более 5 линий терапии.
- Отсутствие ЧО на проводимую терапию (химиорефрактерность опухоли) или прогрессия.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка

трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «−1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 7.8.1, 7.8.2 и приложениях 7.8.1, 7.8.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 7.8.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С −9 по −4 день	В/в, в течение 30 мин
	Треосульфат (альтернативный препарат — бусульфат)	12 г/м ² (4 мг/кг)	36 г/м ² (8 мг/кг)	С −6 по −4 день (бусульфат: −5, −4 дни)	В/в, в течение 2 ч (бусульфат: внутрь, суточная доза разделяется на 4 приема)
	Мелфалан	70 мг/м ²	140 мг/м ²	−3, −2 дни	В/в, за 1 ч

Таблица 7.8.1 (продолжение). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолиат	50 мг/сут	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –10 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	–	С –9 по –1 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –10 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема

Таблица 7.8.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Карбамазепин	200 мг	—	С –9 по –1 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–5, –4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С –9 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При использовании бусульфана.

Таблица 7.8.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 мин
	Треосульфан (альтернативный препарат — бусульфан)	12 г/м ² (4 мг/кг)	36 г/м ² (8 мг/кг)	С –6 по –4 день (бусульфан: –5, –4 дни)	В/в, в течение 2 ч (бусульфан: внутрь, суточная доза разделяется на 4 приема)
	Мелфалан	70 мг/м ²	140 мг/м ²	–3, –2 дни	В/в, за 1 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)

Таблица 7.8.2 (продолжение). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	—	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	—	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –3 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –10 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –9 по –1 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –10 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –9 по –1 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут

Таблица 7.8.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Диазепам ¹	10 мг	—	—5, —4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С —9 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При использовании бусульфана.

Приложение 7.8.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

[illegible]

9. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с В-клеточной лимфомой без предшествующей ауто-ТСКК

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациентов с В-клеточными лимфомами без предшествующей ауто-ТСКК при алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ЛПЗ»).
- Пациенты с верифицированным диагнозом ЛПЗ без предшествующей ауто-ТСКК в ЧР или ПР.
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-совместимого донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- Предшествующая ауто-ТСКК.
- Более 5 линий терапии.
- Отсутствие ЧО на проводимую терапию (химиорефрактерность опухоли) или прогрессия.

Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка

трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «−1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 7.9.1, 7.9.2 и приложениях 7.9.1, 7.9.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 7.9.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С −9 по −4 день	В/в, в течение 30 мин
	Треосульфат (альтернативный препарат — бусульфат)	12 г/м ² (4 мг/кг)	36 г/м ² (8 мг/кг)	С −6 по −4 день (бусульфат: −5, −4 дни)	В/в, в течение 2 ч (бусульфат: внутрь, суточная доза разделяется на 4 приема)
	Мелфалан	70 мг/м ²	140 мг/м ²	−3, −2 дни	В/в, за 1 ч

Таблица 7.9.1 (продолжение). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –10 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	–	С –9 по –1 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –10 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	–	С –9 по –1 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	–	–5, –4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	–	С –9 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)

Таблица 7.9.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При использовании бусульфана.

Таблица 7.9.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 мин
	Треосульфам (альтернативный препарат — бусульфам)	12 г/м ² (4 мг/кг)	36 г/м ² (8 мг/кг)	С –6 по –4 день (бусульфам: –5, –4 дни)	В/в, в течение 2 ч (бусульфам: внутрь, суточная доза разделяется на 4 приема)
	Мелфалан	70 мг/м ²	140 мг/м ²	–3, –2 дни	В/в, за 1 ч
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема

Таблица 7.9.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –3 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –10 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	–	С –9 по –1 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –10 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	–	С –9 по –1 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	–	–5, –4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	–	С –9 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При использовании бусульфана.

с использованием кроличьего АТГ

[illegible]

10. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с В-клеточной лимфомой без предшествующей ауто-ТСКК

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациентов с В-клеточными лимфомами без предшествующей ауто-ТСКК при алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ЛПЗ»).
- Пациенты с верифицированным диагнозом ЛПЗ без предшествующей ауто-ТСКК в ЧР или ПР.
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-совместимого донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- Предшествующая ауто-ТСКК.
- Более 5 линий терапии.
- Отсутствие ЧО на проводимую терапию (химиорефрактерность опухоли) или прогрессия.

- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «−1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 7.10.1, 7.10.2 и приложениях 7.10.1, 7.10.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 7.10.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С −10 по −5 день	В/в, в течение 30 мин
	Треосульфат (альтернативный препарат — бусульфат)	12 г/м ² (4 мг/кг)	36 г/м ² (8 мг/кг)	С −7 по −5 день (бусульфат: −6, −5 дни)	В/в, в течение 2 ч (бусульфат: внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема)

Таблица 7.10.1 (продолжение). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	–	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –11 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	–	С –10 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	–	С –7 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	–	–6, –5, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	–	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)

Таблица 7.10.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием ло-шадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При использовании бусульфана и/или наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 7.10.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –7 по –2 день	В/в, в течение 30 мин
	Треосульфан (альтернативный препарат — Бусульфан)	12 г/м ² (4 мг/кг)	36 г/м ² (8 мг/кг)	С –4 по –2 день (бусульфан: –3, –2 дни)	В/в, в течение 2 ч (бусульфан: внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема)
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 × 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)

Таблица 7.10.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –8 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –7 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –8 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	+3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С –7 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При приеме бусульфана и/или наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 7.10.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

[illegible]

Глава 8. Протоколы трансплантации при множественной миеломе

Показания к алло-ТГСК у пациентов с ММ

- Возраст до 45 лет.
- Завершенный индукционный этап лечения, включающий ауто-ТГСК.
- Группа высокого риска (III стадия по R-ISS: цитогенетика, ЛДГ, β_2 -микроглобулин, альбумин).
- Наличие родственного HLA-идентичного донора.
- Отсутствие прогрессии заболевания и множественных (1 и более) костных и/или экстрамедуллярных плазмочитом.
- Клиническая опция.

1. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с ММ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента с ММ при алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ММ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст 18–65 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.

- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано**:

- Возраст старше 65 лет.
- Прогрессия, наличие множественных (1 и более) костных и/или экстрамедуллярных плазмоцитом.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 8.1.1, 8.1.2 и приложениях 8.1.1, 8.1.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 8.1.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–6, –5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолиат	50 мг/сут	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –11 по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	–	С –10 по –3 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема

Таблица 8.1.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **лошадиного АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–6, –5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 8.1.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–5, –4 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)

Таблица 8.1.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Метотрексат	10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	—	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	—	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С —4 по —1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С —11 по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С —10 по —3 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С —11 по —1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С —7 по —5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	—6, —5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С —10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Глава 9. Протоколы трансплантации при хроническом миелолейкозе

Показания к алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ

- Первая хроническая фаза ХМЛ при неудаче терапии к двум линиям ИТК по критериям ELN (см. таблицу 9.1) — консультация в трансплантационном центре.
- Наличие мутации T315I в хронической фазе заболевания.
- Непереносимость двух ИТК второго поколения — консультация в трансплантационном центре. При отсутствии оптимального ответа у больных в ФА (см. таблицу 9.2), которая была выявлена в период диагностики ХМЛ.
- ФА и БК после достижения второй хронической фазы — консультация в трансплантационном центре.
- Клиническая опция.

Таблица 9.1. Критерии ответа на терапию ИТК в первой линии лечения у пациентов в ХФ и ФА (рекомендации ELN2013)

Срок терапии, мес	Оптимальный ответ	Предупреждение	Неудача терапии
3	ПГО Ph+ ≤ 35% (ЧЦО) BCR-ABL < 10%	Ph+ 36–95% (МЦО) BCR-ABL ≥ 10%	Нет ПГО Ph+ > 95%
6	Ph+ 0% (ПЦО) BCR-ABL < 1%	Ph+ 1–35% (ЧЦО) BCR-ABL 1%–10%	Ph+ > 35% (менее ЧЦО) BCR-ABL ≥ 10%
≥ 12	Ph+ 0% (ПЦО) BCR-ABL < 0,1% (БМО)	Ph+ 0% (ПЦО) BCR-ABL 0,1–1%	Ph+ > 0% (менее ПЦО) BCR-ABL ≥ 1%
В любое время	BCR-ABL < 0,1% (БМО) или менее	ДХА в Ph– клетках (-7 или 7q-)	Потеря ПГО Потеря ПЦО Потеря БМО ¹ Мутации BCR-ABL ДХА в Ph+ клетках

¹ Подтвержденная потеря БМО: уровень BCR-ABL > 0,1% в двух и более последовательных анализах, в одном из которых BCR-ABL > 1%.
ДХА — дополнительные хромосомные aberrации.

Таблица 9.2. Критерии ответа на ИТК в качестве второй и более линии терапии

Продолжительность лечения ИТК2, мес	Характеристика ответа		
	Целевой уровень ответа	Предостережение	Неудача
3	$BCR-ABL \leq 10\%$ и/или Ph+ < 65% (МЦО)	$BCR-ABL > 10\%$ и/или Ph+ 65–95% (МинЦО)	Отсутствие ПГО или Ph+ > 95% или новые мутации <i>BCR-ABL</i>
6	$BCR-ABL \leq 10\%$ и/или Ph+ < 35% (ЧЦО)	Ph+ 36–65% (МЦО)	$BCR-ABL > 10\%$ и/или Ph+ > 65% и/или новые мутации <i>BCR-ABL</i>
≥ 12	$BCR-ABL < 1\%$ и/или Ph+ 0% (ПЦО)	$BCR-ABL 1–10\%$ и/или Ph+ 1–35% (ЧЦО)	$BCR-ABL > 10\%$ и/или Ph+ > 35% и/или новые мутации <i>BCR-ABL</i>
В любое время	$BCR-ABL \leq 0,1\%$ (БМО)	ДХА в Ph– клетках: -7 или 7q- или $BCR-ABL > 0,1\%$	Потеря ПГО или потеря ПЦО Подтвержденная потеря БМО ¹ Появление мутаций <i>BCR-ABL</i> ДХА в Ph+ клетках

¹ Подтвержденная потеря БМО: уровень *BCR-ABL* > 0,1% в двух и более последовательных анализах, в одном из которых *BCR-ABL* > 1%.

ДХА — дополнительные хромосомные aberrации.

1. Алло-ТГСК после кондиционирования в миелоаблативном режиме от родственного HLA-идентичного донора у пациента в хронической фазе ХМЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента в хронической фазе ХМЛ при алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в миелоаблативном режиме.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 35 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Хроническая фаза ХМЛ. Дата пункции не более 14 дней от момента планируемой трансплантации.

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано**:

- Возраст старше 35 лет.
- Предшествующая алло-ТГСК.
- ФА или БК. Дата пункции не более 14 дней от момента планируемой трансплантации.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Вирусный гепатит В и/или С в анамнезе, обнаружение **любых** маркеров гепатита В и С (кроме антител к HBsAg после вакцинации).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблице 9.1.1 и приложении 9.1.1.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 9.1.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
	ЦФ	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, в течение 2 ч (в 12:00)
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –7 по +14 день (до +28 дня при наличии тромбозов в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	–	С –6 по –1 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (в 7:00; 11:00; 18:00)
	Месна	120% от дозы ЦФ	–	–3, –2 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)

Таблица 9.1.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –7 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –2 день	Внутрь, 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	С –6 по –2 день	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –6 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

[illegible]

2. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в хронической фазе ХМЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента в хронической фазе ХМЛ при алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Наличие противопоказаний к выполнению алло-ТГСК в миелоаблативном режиме.
- Хроническая фаза ХМЛ. Дата пункции не более 14 дней от момента планируемой трансплантации.

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- ФА или БК. Дата пункции не более 14 дней от момента планируемой трансплантации.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «–1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 9.2.1, 9.2.2 и приложениях 9.2.1, 9.2.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 9.2.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–6, –5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи

Таблица 9.2.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	—	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	—	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –11 по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –10 по –3 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–6, –5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 9.2.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–5, –4 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –11 по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч

Таблица 9.2.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –10 по –3 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–6, –5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

с использованием лошадиного АТГ

[illegible]

3. Алло-ТГСК после кондиционирования в миелоаблативном режиме от неродственного HLA-идентичного донора у пациента в хронической фазе ХМЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента в хронической фазе ХМЛ при алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в миелоаблативном режиме. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 35 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Хроническая фаза ХМЛ. Дата пункции не более 14 дней от момента планируемой трансплантации.

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 35 лет.
- Предшествующая алло-ТГСК.
- ФА или БК. Дата пункции не более 14 дней от момента планируемой трансплантации.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

- Вирусный гепатит В и/или С в анамнезе, обнаружение **любых** маркеров гепатита В и С (кроме антител к HBsAg после вакцинации).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 9.3.1, 9.3.2 и приложениях 9.3.1, 9.3.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 9.3.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С -6 по -4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
	ЦФ	60 мг/кг	120 мг/кг	-3, -2 дни	В/в, в течение 2 ч (в 12:00)
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С -4 по -1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)

Таблица 9.3.1 (продолжение). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	–3, –2 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –7 по +14 день (до +28 дня при наличии тромбозов в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –6 по –1 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –7 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –2 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	С –6 по –2 день	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –6 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)

Таблица 9.3.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 9.3.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Бусульфан	4 мг/кг	12 мг/кг	С –6 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
	ЦФ	60 мг/кг	120 мг/кг	–3, –2 дни	В/в, в течение 2 ч (в 12:00)
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема

Таблица 9.3.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	—3, —2 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С —4 по —1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С —7 по +14 день (до +28 дня при наличии тромбозов в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С —6 по —1 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С —7 по —1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С —7 по —2 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	С —6 по —2 день	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С —6 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

с использованием кроличьего АТГ

[illegible]

4. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в хронической фазе ХМЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента в хронической фазе ХМЛ при алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Наличие противопоказаний к выполнению алло-ТГСК в миелоаблативном режиме.
- Хроническая фаза ХМЛ. Дата пункции не более 14 дней от момента планируемой трансплантации.

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- ФА или БК. Дата пункции не более 14 дней от момента планируемой трансплантации.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «–1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 9.4.1, 9.4.2 и приложениях 9.4.1, 9.4.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 9.4.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –6 по –5 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 × 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи

Таблица 9.4.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С —4 по —1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С —11 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг	—	С —10 по —4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С —11 по —1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С —7 по —5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	—6, —5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С —10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 9.4.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –5 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 × 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –3 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –10 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг	–	С –9 по –4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема

Таблица 9.4.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Карбамазепин	200 мг	—	С –6 по –4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–5, –4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –9 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 9.4.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

[illegible]

5. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента в хронической фазе ХМЛ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента в хронической фазе ХМЛ при алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ХМЛ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-совместимого донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Наличие противопоказаний к выполнению алло-ТГСК в миелоаблативном режиме.
- Хроническая фаза ХМЛ. Дата пункции не более 14 дней от момента планируемой трансплантации.

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- ФА или БК. Дата пункции не более 14 дней от момента планируемой трансплантации.
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка

трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 9.5.1, 9.5.2 и приложениях 9.5.1, 9.5.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 9.5.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -10 по -5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	-6, -5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С -4 по -1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)

Таблица 9.5.1 (продолжение). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С —4 по —1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С —11 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С —10 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С —11 по —1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С —7 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	—6, —5, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С —10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			

Таблица 9.5.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика инфекций	Противовирусная профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 9.5.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –7 по –2 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –8 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч

Таблица 9.5.2 (окончание).Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –7 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –8 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –4 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–3, –2, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –7 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

[illegible]

Глава 10. Протоколы трансплантации при первичном миелофиброзе

1. Показания к алло-ТГСК у пациентов с ПМФ

NB! Вопрос о проведении алло-ТГСК решается индивидуально для каждого конкретного случая с учетом оценки «риск—польза» от проведения данного метода лечения.

- Диагноз ПМФ, установленный на основании критериев ВОЗ 2017 г.
- Возраст моложе 60 лет.
- Группа риска промежуточный-2, высокий (см. приложение 10.1.1).
- Группа риска промежуточный-1: в случае рефрактерной к другим методам лечения трансфузионно-зависимой анемии, или бласты в периферической крови $\geq 2\%$, или неблагоприятный кариотип (см. приложение 10.1.1).
- Хроническая фаза ПМФ (бластные клетки $< 10\%$, степень фиброза менее 3).
- Длительность от момента установления диагноза не более десяти лет.
- Клиническая опция.

Подготовка к ТГСК

- В течение 3 мес перед проведением алло-ТГСК проводится терапия ингибиторами JAK2 (руксолитиниб). Доза препарата зависит от числа тромбоцитов. За 10–14 дней до планируемого начала предтрансплантационного кондиционирования проводится постепенное снижение дозы и затем — полная отмена препарата непосредственно перед началом кондиционирования.
- В случае массивной спленомегалии, резистентной к терапии ингибиторами JAK2, вопрос о выполнении спленэктомии перед алло-ТГСК решается индивидуально.
- При перегрузке железом (повышение ферритина более 1500 мкг/л и/или наличии более 20 трансфузий в анамнезе) проводится хелаторная терапия.
- При выборе источника трансплантата предпочтение отдается СКК.

Приложение 10.1.1. Прогностические шкалы¹

Параметр	IPSS	DIPSS	DIPSS Plus
Возраст > 65 лет	1 балл	1 балл	1 балл
Конституциональная симптоматика	1 балл	1 балл	1 балл
Анемия < 100 г/л	1 балл	2 балла	1 балл
Уровень лейкоцитов > $25 \times 10^9/\text{л}$	1 балл	1 балл	1 балл
Циркулирующие бласты > 1%	1 балл	1 балл	1 балл
Уровень тромбоцитов < $100 \times 10^9/\text{л}$	—	—	1 балл
Необходимость в проведении гемотрансфузий	—	—	1 балл
Цитогенетика (неблагоприятный кариотип)	—	—	1 балл
Группа риска			
Низкий	0	0	0
Промежуточный-1	1	1–2	1
Промежуточный-2	2	3–4	2–3
Высокий	≥ 3	5–6	≥ 4

¹ Группа риска определяется в соответствии с прогностическими шкалами IPSS, DIPSS, DIPSS Plus, а прогноз с использованием шкалы MIPSS70 Plus.

2. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с ПМФ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента с ПМФ при алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ПМФ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет.

- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Хроническая фаза ПМФ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга или периферической крови не более 10%, степень фиброза менее 3. Дата исследования костного мозга не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано**:

- Возраст старше 65 лет.
- Фаза бластной трансформации ПМФ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга или периферической крови более 10%, степень фиброза 3 и более. Дата исследования костного мозга не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования).
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 10.2.1 и 10.2.2 и приложениях 10.2.1 и 10.2.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 10.2.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –10 по –5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–6, –5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема

Таблица 10.2.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием ло-шадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –11 по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	–	С –10 по –3 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	–	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	–	–6, –5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	–	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 10.2.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–5, –4 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С –1 дня по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Микофенолата мофетил (только при использовании СКК)	2000 мг/сут	–	С +1 по +14 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
		1000 мг/сут	–	С +15 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг/сут	–	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (в 12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –11 по +14 день (до +28 дня включительно при инфицировании гепатитом В, С и/или тромбозах в анамнезе)	В/в, инфузия в течение 24 ч

Таблица 10.2.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –10 по –3 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–6, –5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

с использованием лошадиного АТГ

[illegible]

3. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с ПМФ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента с ПМФ при алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. выше, протокол «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ПМФ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Хроническая фаза ПМФ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга или периферической крови не более 10%, степень фиброза менее 3. Дата исследования костного мозга не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- Фаза бластной трансформации ПМФ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга или периферической крови более 10%, степень фиброза 3 и более. Дата исследования костного мозга не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования).
- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка

трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 10.3.1, 10.3.2 и приложениях 10.3.1, 10.3.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 10.3.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С -10 по -5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С -6 по -5 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С -4 по -1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)

Таблица 10.3.1 (продолжение). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием ло-шадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С –1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	—	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	—	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Кальция фолинат	50 мг	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –11 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг	—	С –10 по –4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –7 по –5 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–6, –5 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезоксихолевая кислота	12 мг/кг	—	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			

Таблица 10.3.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **лошадиного АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика инфекций	Противовирусная профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 10.3.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием **кроличьего АТГ**

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –9 по –4 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	С –5 по –4 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	АТГ (кроличий)	2,5 мг/кг	7,5 мг/кг	С –3 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С–1 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Метотрексат	15 мг/м ²	–	+1 день	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
		10 мг/м ²	–	+3, +6, +11 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +1 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –3 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)

Таблица 10.3.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием кроличьего АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Кальция фолинат	50 мг	—	+2, +4, +7, +12 дни	В/в, в 20 мл физ. р-ра (12:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –10 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг	—	С –9 по –4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –6 по –4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–5, –4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –9 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

с использованием кроличьего АТГ

[illegible]

4. Алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности у пациента с ПМФ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациента с ПМФ при алло-ТГСК от неродственного частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации (см. «Показания к алло-ТГСК у пациентов с ПМФ»).
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-совместимого донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).
- Хроническая фаза ПМФ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга или периферической крови не более 10%, степень фиброза менее 3. Дата исследования костного мозга не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Возраст старше 65 лет.
- Фаза бластной трансформации ПМФ (количество бластных клеток в пунктате костного мозга или периферической крови более 10%, степень фиброза 3 и более. Дата исследования костного мозга не более 14 дней до момента планируемого кондиционирования).

- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «−1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблицах 10.4.1, 10.4.2 и приложениях 10.4.1, 10.4.2.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 10.4.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С −10 по −5 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	−6, −5 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема

Таблица 10.4.1 (продолжение). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	АТГ (лошадиный)	10 мг/кг	40 мг/кг	С –4 по –1 день	В/в, в течение 6 ч. Суточная доза разделяется на 2 введения (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Циклоспорин	3 мг/кг	–	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	–	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	–	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Метилпреднизолон	3 мг/кг (но не более 250 мг/сут)	12 мг/кг (но не более 1000 мг)	С –4 по –1 день	Параллельно с инфузией АТГ (см. гл. 3, «Инфузия АТГ»)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	–	С –11 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	–	С –10 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	–	С –11 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	–	С –7 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	–	–6, –5, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	–	С –10 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)

Таблица 10.4.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ с использованием лошадиного АТГ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Таблица 10.4.2. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	180 мг/м ²	С –7 по –2 день	В/в, в течение 30 мин
	Бусульфан	4 мг/кг	8 мг/кг	–3, –2 дни	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 4 приема
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +90 день, затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов > 1 × 10 ⁹ /л, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Микофенолата мофетил	3000 мг/сут	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 2 ч (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –8 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч

Таблица 10.4.2 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ (без АТГ)

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –7 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –8 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –4 по +4 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	–3, –2, +3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –7 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ При наличии судорожного синдрома в анамнезе.

Приложение 10.4.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

[illegible]

Глава 11. Альтернативные протоколы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

1. Алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает возможное универсальное предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациентов с гемобластозами при алло-ТГСК от родственного HLA-идентичного донора в режиме пониженной интенсивности.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации.
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «–1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблице 11.1.1 и приложении 11.1.1.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 11.1.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С –6 по –2 день	В/в, в течение 30 мин
	Треосульфат	12 г/м ²	36 г/м ²	С –6 по –4 день	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 ч (в 12:00)
	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 по +60 день, затем постепенное снижение к +100 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи

Таблица 11.1.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Профилактика РТПХ	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	—	С +5 по +30 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)
	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –7 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –6 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –7 по –1 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –6 по –1 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	+3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –6 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ В дни введения ЦФ.

2. Алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного/частично совместимого донора или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает возможное универсальное предтрансплантационное кондиционирование и профилактику острой РТПХ у пациентов с гемобластозами при алло-ТГСК от неродственного HLA-идентичного/частично совместимого или родственного гаплоидентичного донора в режиме пониженной интенсивности. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Критерии включения

Пациенты, которые могут быть включены в протокол, **должны удовлетворять всем критериям:**

- Наличие показаний для трансплантации.
- Наличие подписанного добровольного информированного согласия на проведение алло-ТГСК.
- Возраст от 18 до 65 лет включительно.
- Наличие дважды проверенных результатов HLA-типирования (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, HLA-DQ) и доступного HLA-идентичного донора.
- Наличие результатов обследования (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Критерии исключения

При наличии **хотя бы одного** критерия выполнение трансплантации **противопоказано:**

- Наличие тяжелой сопутствующей патологии, в том числе вирусных, грибковых, бактериальных инфекций (см. гл. 1, протокол «Оценка трансплантационных рисков, обследование и отбор пациентов, которым планируется проведение первой алло-ТГСК»).

Установка ЦВК

Перед началом кондиционирования больному устанавливают двух- или трехходовой ЦВК в подключичную вену (или внутреннюю яремную, или наружную яремную вену).

Порядок отсчета дней до и после алло-ТГСК

Днем отсчета считается дата трансплантации. Она обозначается как «день 0», «Д0», «0 день ТГСК» или просто «0». В случае если дата предшествует дате алло-ТГСК, значит, отсчет идет в обратную сторону и перед ним ставится знак минус. Например: дата алло-ТГСК — 5 января, день «-1» — это 4 января и т. д. В случае если дата следует после алло-ТГСК, то перед ней ставится знак «+». Например: дата алло-ТГСК — 7 декабря, день «+1» — это 8 декабря.

Режим кондиционирования и схема профилактики острой РТПХ

Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ приведены в таблице 11.2.1 и приложении 11.2.1.

Введение ГСК

Детали процедуры введения ГСК реципиенту подробно изложены в гл. 2, протокол «Инфузия ГСК».

Таблица 11.2.1. Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Кондиционирование	Флударабин	30 мг/м ²	150 мг/м ²	С -6 по -2 день	В/в, в течение 30 мин
	Треосульфат	12 г/м ²	36 г/м ²	С -6 по -4 день	В/в, в течение 2 ч
Профилактика РТПХ	Циклоспорин	3 мг/кг	—	С +5 дня по +90 день затем постепенное снижение к +180 дню	В/в, 5-часовая инфузия 2 раза/сут. Перевод на прием внутрь при условии восстановления лейкоцитов $> 1 \times 10^9/\text{л}$, при отсутствии тошноты, рвоты, диареи
	Микофенолата мофетил	30 мг/кг	—	С +5 по +90 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	ЦФ	50 мг/кг	100 мг/кг	+3, +4 дни	В/в, в течение 2 ч (в 12:00)
Сопроводительная терапия	Месна	120% от дозы ЦФ	—	+3, +4 дни	В/в, инфузия в течение 24 ч, начиная за 2 ч до введения ЦФ (в 10:00)

Таблица 11.2.1 (окончание). Схема и режим применения препаратов для кондиционирования и профилактики РТПХ

	Препарат	Суточная доза	Курсовая доза	Дни введения	Порядок введения
Сопроводительная терапия	Гепарин	12 000 ЕД/сут	—	С –7 по +14 день (до +28 дня при инфицировании гепатитом В, С)	В/в, инфузия в течение 24 ч
	Ондансетрон	24 мг/сут	—	С –6 по +4 день	В/в, 8 мг 3 раза/сут (7:00, 11:00, 18:00)
	Аллопуринол	200 мг/м ²	—	С –7 по –1 день	Внутрь, суммарная суточная доза разделяется на 2 приема
	Карбамазепин	200 мг	—	С –6 по –1 день	Внутрь, по 100 мг 2 раза/сут
	Диазепам ¹	10 мг	—	+3, +4 дни	В/в, в 100 мл физ. р-ра на ночь
	Урсодезокси-холевая кислота	12 мг/кг	—	С –6 по +180 день	Внутрь, суточная доза разделяется на 1–2 приема (вечер или день и вечер)
Профилактика инфекций	Противогрибковая профилактика	Применяют протокол, принятый в каждом трансплантационном центре			
	Противовирусная профилактика				
	Антибактериальная профилактика				

¹ В дни введения ЦФ.

Глава 12. Протокол диагностики и лечения острой реакции «трансплантат против хозяина»

1. Диагноз и классификация острой РТПХ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает этапы диагностики, классификацию, стадирование и основные принципы терапии острой РТПХ. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Патогенез острой РТПХ

Патогенез острой РТПХ включает три этапа:

1. Повреждение, вызванное проведенным предтрансплантационным кондиционированием, приводит к массивной антигенемии и активации хозяйских АПК.
2. АПК представляют антигены донорским Т-клеткам, что приводит к их активации и праймированию по отношению к тканям хозяина.
3. Массивный выброс цитокинов, который обусловлен повреждением слизистой ЖКТ в результате цитостатического повреждения слизистой и транслокации флоры из кишечника. Это приводит к плохо контролируемой пролиферации донорских Т-лимфоцитов, которые повреждают органы-мишени — кожу, печень и кишечник.

Факторы риска острой РТПХ

- HLA-различия.
- Расхождение по полу (донор — женщина, реципиент — мужчина).
- Возраст > 35 лет.
- Аллоиммунизация донора.
- Источник стволовых клеток (стволовые клетки крови > костный мозг > пуповинная кровь).
- Интенсивность кондиционирования.
- CMV-инфекция и другие инфекции.

Основные принципы диагностики острой РТПХ

- Единственным признанным критерием установки диагноза острой РТПХ является наличие характерных клинических симптомов.
- Другие критерии, такие как фекальный кальпротектин, ультразвуковое исследование толщины стенки кишечника, результаты гистологического исследования биопсии пораженного органа, **не являются** достоверными критериями диагноза острой РТПХ. Однако их выполнение больным с подозрением на острую РТПХ рекомендовано.
- Время от момента алло-ТГСК (менее 100 дней) до появления клинических проявлений, патогномоничных острой РТПХ, **не является определяющим** при установке диагноза острой РТПХ. Нужно учитывать, что **острая РТПХ может развиваться на любом сроке после алло-ТГСК** (как в первые 100 дней, так и в позднем посттрансплантационном периоде), в том числе и на фоне снижения дозы или полной отмены ИСТ, после трансфузии лимфоцитов донора и др. (таблица 12.1.1).
- При развитии острой РТПХ необходимо связаться с трансплантационным центром, где была выполнена алло-ТГСК, для согласования дальнейших действий и лечения.

Таблица 12.1.1. Классификация острой РТПХ по времени развития

	Время появления симптомов после трансплантации	Симптомы острой РТПХ	Симптомы хронической РТПХ
Острая РТПХ			
Классическая	≤ 100 дня	Да	Нет
Поздняя	> 100 дня	Да	Нет

2. Стадирование острой РТПХ

Симптомы острой РТПХ и стадирование

Для стадирования острой РТПХ применяют критерии MAGIC, согласно которым выделяют стадии (stages) и степени тяжести (grades). Критерии стадий и степеней тяжести острой РТПХ приведены в таблицах 12.2.1, 12.2.2.

Таблица 12.2.1. Стадии и оценка активности острой РТПХ

Стадия	Симптомы			
	Кожа	Печень	Верхние отделы ЖКТ	Нижние отделы ЖКТ
0 (нет РТПХ)	«Неяркая» (эритематозная) сыпь	< 34,2 мкмоль/л	Нет или проходящая тошнота, рвота и/или анорексия	< 500 мл/сут или < 3 раз/сут жидкий стул ²
1	Макулопапулезная сыпь < 25%	34,2–51,3 мкмоль/л	Сохраняющаяся тошнота, рвота и/или анорексия ¹	500–999 мл/сут или 3–4 раза/сут ²
2	Макулопапулезная сыпь 25–50%	51,3–102 мкмоль/л		1000–1500 мл/сут или 5–7 раз/сут ²
3	Макулопапулезная сыпь > 50%	102–256 мкмоль/л		> 1500 мл/сут или > 7 раз/сут ²
4	100% эритродермия и буллы, десквамация не менее 5% площади	> 256 мкмоль/л		интенсивные боли в животе, кровь в стуле, независимо от объема

¹ Сохраняющаяся тошнота и рвота — не менее 2 раз/сут в течение 2 последовательных дней.

² За 1 раз считают объем стула не менее 200 мл. Данное значение было получено на основании анализа объема стула пациентов после алло-ТГСК с диареей любой этиологии — РТПХ, инфекции и др. Было показано, что, когда пациент говорит о диарее после алло-ТГСК, объем его стула составляет не менее 200 мл. Данный критерий был разработан для пациентов, которые не могут считать объем стула или находятся вне стационара (анализ включал 300 больных после алло-ТГСК с диареей).

Таблица 12.2.2. Степени тяжести острой РТПХ¹

Степень тяжести	Кожа	Печень	Верхние отделы ЖКТ	Нижние отделы ЖКТ
0	0	0	0	0
I	1–2	0	0	0
II	3	1	1	1
III	0–3	2–3	0–1	2–3
IV	4	4	0–1	4

¹ Арабские цифры обозначают стадию острой РТПХ.

NB! При вовлечении двух и более органов-мишеней оценку степени тяжести острой РТПХ производят по наиболее пораженному органу.

Пример оценки острой РТПХ¹

	Кожа	Печень	Верхние отделы ЖКТ	Нижние отделы ЖКТ	Степень тяжести
Пациент № 1	1	0	0	2*	III
Пациент № 2	0	0	1	4*	IV
Пациент № 3	1	0	0	1*	II
Пациент № 4	2	1	1	3*	III
Пациент № 5	3	3*	1	0	III
Пациент № 6	0	1*	0	0	II

¹ Звездочкой обозначена стадия острой РТПХ, на основании которой установлена степень тяжести

3. Терапия острой РТПХ

Основные принципы терапии острой РТПХ

Острая РТПХ I степени

- Приведение концентрации ингибиторов кальциневрина к целевым показателям¹ (при его использовании).
- Местная терапия мазями и кремами, содержащими ГКС, которая проводится до момента разрешения симптомов.

Острая РТПХ II степени (за исключением РТПХ с вовлечением кишечника и/или печени любой степени тяжести)

- Назначение циклоспорина/такролимуса (в случае если пациент не получал его ранее).
- Приведение концентрации ингибиторов кальциневрина к целевым показателям¹.
- Начало терапии метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут.
- Местная терапия мазями и кремами, содержащими ГКС, которая проводится до момента разрешения симптомов.

Острая РТПХ с поражением кишечника и/или печени II степени тяжести, острая РТПХ III–IV степени тяжести

- Начало в/в терапии метилпреднизолоном в дозе 2 мг/кг/сут.
- Назначение циклоспорина/такролимуса (в случае если пациент не получал его ранее).
- Приведение концентрации ингибиторов кальциневрина к целевым показателям¹.
- Местная терапия ГКС (мази, кремы с ГКС; при вовлечении кишечника — прием будесонида 3 мг 3 раза/сут внутрь). Терапия проводится до разрешения симптомов.

¹ Концентрация циклоспорина 300–350 нг/мл. Концентрация такролимуса 10–20 нг/мл.

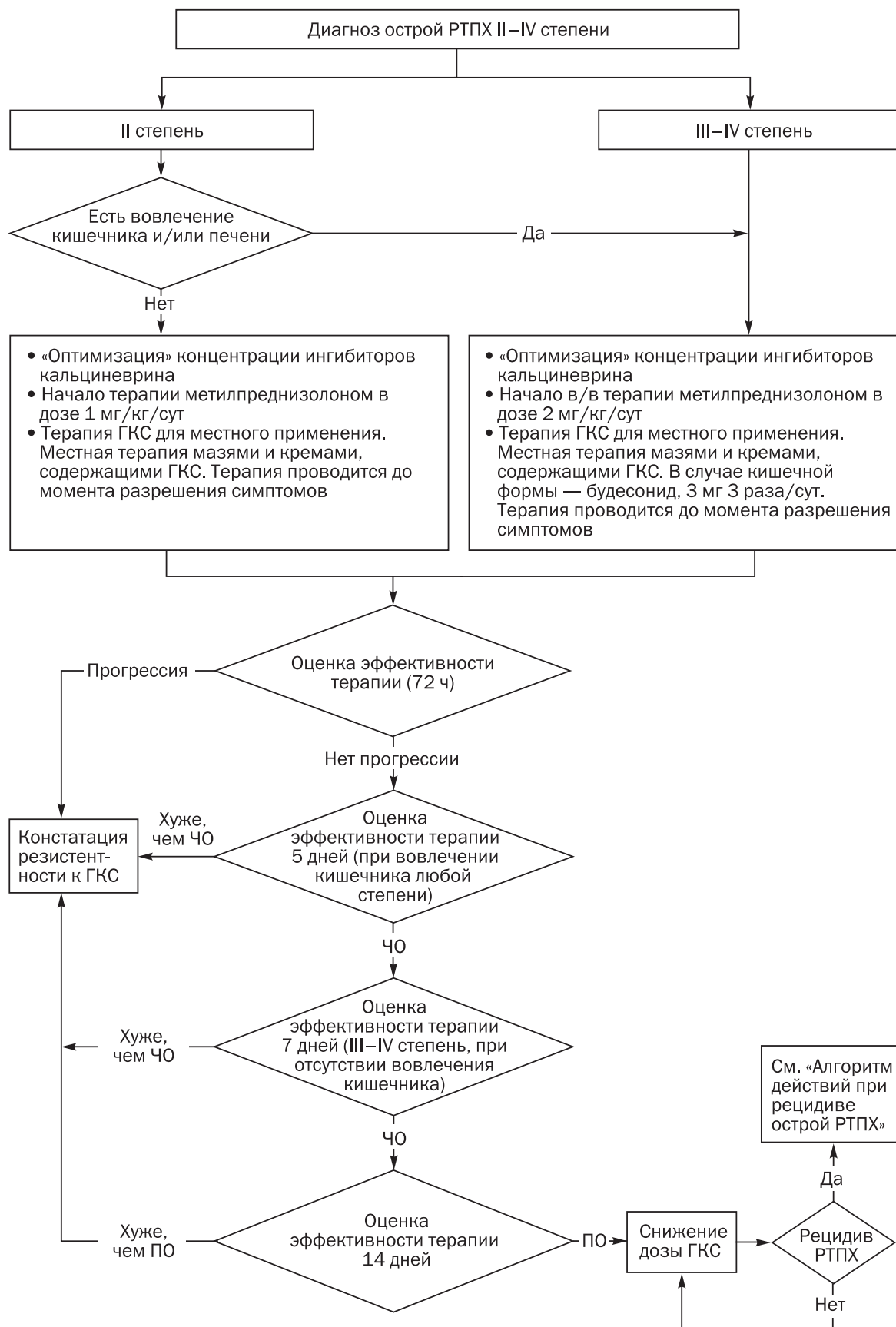
Оценка ответа на терапию

	Оценка	Условия оценки		Пример оценки		
ПО	Оценка уменьшилась до 0 при оценке стадии по всем органам-мишеням	В период наблюдения не была начата новая линия терапии		Орган	Было	Стало
				Кожа	2	0
				ЖКТ	3	0
				Печень	1	0
ЧО	Уменьшение оценки не менее чем на 1 балл, при оценке стадии как минимум по одному органу	В период наблюдения не была начата новая линия терапии. Исключаются пациенты со смешанным ответом		Орган	Было	Стало
				Кожа	2	1
				ЖКТ	3	3
				Печень	1	3
Отсутствие ответа	Нет ответа	Оценка стадии осталась неизменной по всем органам	В этот период не отмечено ухудшения в течении РТПХ	Орган	Было	Стало
				Кожа	2	2
				ЖКТ	3	3
				Печень	1	1
	Смешанный ответ	Уменьшение оценки стадии не менее чем на 1 балл как минимум по одному органу и увеличение оценки стадии по другому пораженному органу	—	Орган	Было	Стало
				Кожа	2	0
				ЖКТ	3	4
				Печень	1	2
	Прогрессия	Увеличение оценки стадии как минимум по одному из пораженных органов без улучшения по другим органам	—	Орган	Было	Стало
				Кожа	2	2
				ЖКТ	3	4
				Печень	1	1
Рецидив острой РТПХ	Возврат симптомов или отрицательная динамика в течении острой РТПХ, которые требуют эскалации ИСТ, или невозможность снизить дозу ГКС ниже 0,5 мг/кг/сут (0,6 мг/кг/сут в пересчете на преднизолон) в течение 7 дней	У пациента был зафиксирован ПО/ЧО продолжительностью более 24 ч	—			

Оценка ответа острой РТПХ на первую линию ИСТ (ГКС)

Время оценки ответа от начала терапии ГКС (день 0)	Условия констатации резистентности к ГКС
72 ч со дня 0	Применение ГКС Прогрессия в сравнении с днем 0
5 дней со дня 0 (при вовлечении кишечника)	Применение ГКС Отсутствие ЧО в сравнении с днем 0
7 дней со дня 0 (без вовлечения кишечника, III–IV степень)	Применение ГКС Отсутствие ЧО в сравнении с днем 0
14 дней со дня 0	Применение ГКС Отсутствие ПО в сравнении с днем 0
14 дней и более со дня 0	Применение ГКС Рецидив РТПХ при попытке снижения дозы ГКС

Терапия острой РТПХ и оценка ответа на ИСТ



Терапия острой РТПХ, резистентной к ГКС

В настоящее время нет консенсуса по терапии острой РТПХ, резистентной к ГКС. Ниже приведен список препаратов, которые могут быть использованы в качестве терапии второй линии, с указанием их эффективности и даты публикации.

Препарат	Количество пациентов	Режим применения	День оценки ответа	Эффективность, %		Авторы
				ПО	ЧО	
Метотрексат	12	5 мг/м ² 1 раз/нед в течение 4 нед	28	42	16	de Lavallad H., 2006
АТГ лошадиный	79	15 мг/кг 2 раза/сут в течение 5 дней	28	20	34	MacMillan M. L., 2002
Микофенолата мофетил	48	1 г 2 раза/сут	День максимального ответа	31	48	Furlong T., 2009
Руксолитиниб	54	10 мг 2 раза/сут	28	46	35	Zeiser R., 2015
Сиролимус	34	6 мг/сут под контролем концентрации	День максимального ответа	44	33	Hoda D., 2010
ЦФ	15	1 г/м ²	—	0–60–100 (кишечник–печень–кожа)	10–29 (печень–кишечник)	Mayer J., 2005
Экстракорпоральный фотоферез	33	3 раза/нед до достижения ответа	День максимального ответа	54	21	Messina C., 2003
Алемтузумаб (анти-CD52)	18	20–33 мг 1 раз в 2–3 нед	56	50	94	Schub N., 2011
Инфликсимаб (анти-TNF α)	21	10 мг/кг 1 раз/нед	7	62	33	Couriel D., 2004
Мезенхимальные стволовые клетки	8	1 × 10 ⁶ /кг	—	75	—	Ringdén O., 2006
Альфа-1-антитрипсин	40	60 мг/кг/сут в 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28 день	28	35	30	Magenau J. M., 2018
Ведолизумаб (анти $\alpha 4/\beta 7$ -интегрин)	29	300 мг в день 0, далее через 2 нед, 6 нед, далее каждые 8 нед	День максимального ответа	28	12	Floisand Y., 2017

Оценка ответа на вторую и более линии терапии острой РТПХ, резистентной к ГКС

Время оценки ответа от начала терапии (день 0) ¹	Условия констатации неэффективности терапии
72 ч со дня 0	Соответствие критериям прогрессии в сравнении с днем 0
5 дней со дня 0 (при вовлечении кишечника)	Отсутствие ЧО в сравнении с днем 0
7 дней со дня 0 (без вовлечения кишечника, III–IV степень)	Отсутствие ЧО в сравнении с днем 0
14 дней со дня 0 (только поражение кожи II степени)	Отсутствие ЧО в сравнении с днем 0
28 дней со дня 0	Отсутствие ПО в сравнении с днем 0
14 дней и более со дня 0	Рецидив РТПХ при попытке снижения дозы ГКС

¹ День 0 — день начала второй или более линии терапии острой РТПХ, резистентной к ГКС.

NB! Оценка ответа производится для каждой новой линии терапии, независимо от ранее проводимой ИСТ и ответа на нее (включая продолжающуюся терапию ГКС, ингибиторами кальциневрина и др.).

Оценка ответа на вторую и более линии терапии и констатация резистентности острой РТПХ

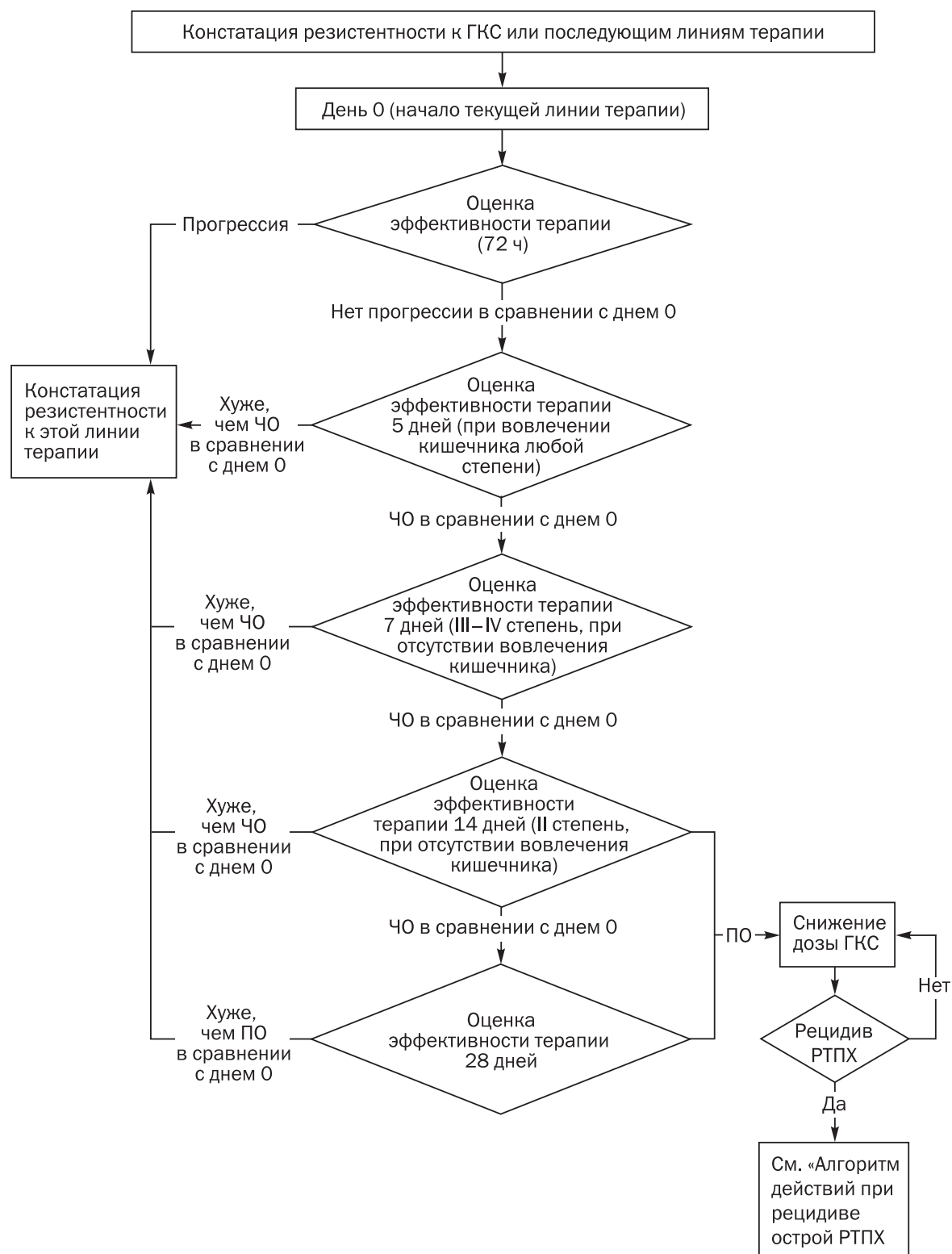


Схема снижения дозы ГКС

В настоящее время нет консенсуса по темпам снижения дозы ГКС при терапии острой РТПХ, включая стероид-рефрактерную форму. Ниже приведена одна из рекомендованных схем отмены ГКС у больных острой РТПХ¹, в которой используют принцип снижения 20–30–40%². Снижение дозы ГКС происходит по шагам. При возникновении рецидива РТПХ дозу ГКС увеличивают до дозы предшествующего шага (например: при рецидиве на шаге 4 дозу ГКС увеличивают до дозы ГКС, соответствующей шагу 3).

№ шага	Дни от начала терапии ГКС	Преднизолон, мг/кг	Метилпреднизолон, мг/кг
1	0–6	2,5	2
2	7–13	2,5	2
3	14–20	2	1,6
4	21–28	1,4	1,12
5	29–35	0,75	0,6
6	36–42	0,6	0,48
7	43–49	0,4	0,32
8	50–56	0,25	0,2
9	57–63	0,1	0,08
10	63–69	0,1 через день	0,08 через день

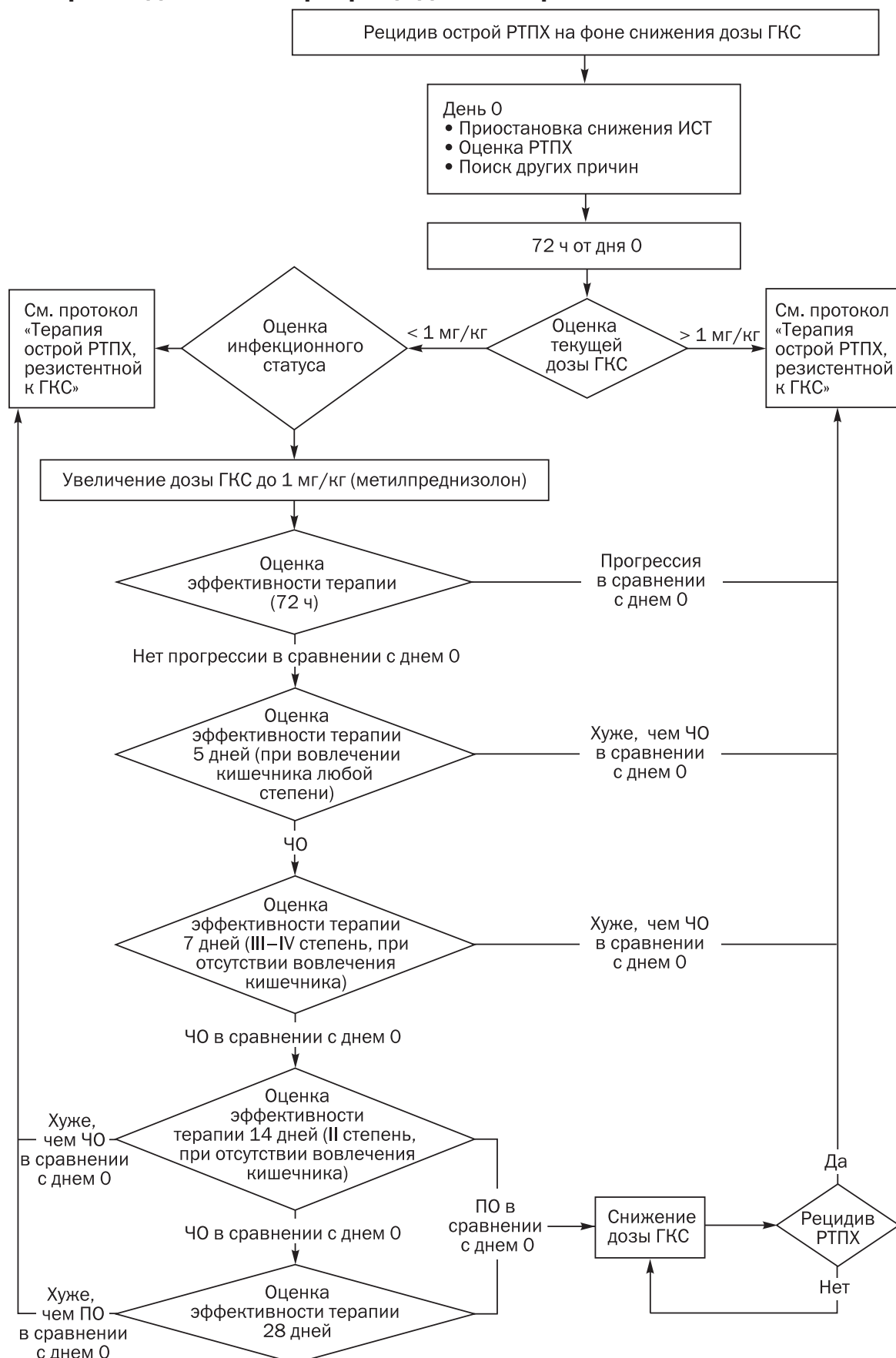
Пример снижения дозы ГКС у пациента с острой РТПХ весом 70 кг

№ шага	Дни от начала терапии ГКС	Преднизолон, мг	Метилпреднизолон, мг
1	0–6	175	140
2	7–13	175	140
3	14–21	140	112
4	21–28	100	80
5	29–35	52,5	44
6	36–42	42,5	36
7	43–49	30	24
8	50–56	17,5	16
9	57–63	7,5	8
10	63–69	7,5 через день	8 через день

¹ Рекомендуются округление в сторону ближайшего большего числа, кратного 5 (при использовании преднизолона) и 4 (при использовании метилпреднизолона). Стоит отметить, что 5 мг преднизолона эквивалентны 4 мг метилпреднизолона.

² Постепенно увеличивают процент снижения дозы ГКС — сначала уменьшают на 20%, затем на 30% и т. д., до достижения дозы ГКС 0,6 мг/кг (для метилпреднизолона). Далее все повторяют еще раз — отмена на 20–30–40% и до полной отмены.

Алгоритм действий при рецидиве острой РТПХ



Литература

1. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease. *Lancet*. 2009;373:1550–61. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60237-3
2. Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: A report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):4–10. DOI:10.1016/j.bbmt.2015.09.001
3. Holtan SG, DeFor TE, Lazaryan A, et al. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2015;125(8):1333–8. DOI:10.1182/blood-2014-10-609032
4. Jamil MO, Mineishi S. State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment. *Int J Hematol*. 2015;101:452–66. DOI:10.1007/s12185-015-1785-1
5. Ruutu T, Gratwohl A, De Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(2):168–73. DOI:10.1038/bmt.2013.107
6. Duarte R, Sureda A, Dreger P, et al. Erratum: Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT–ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant*. 2013;49(2):319–319. DOI:10.1038/bmt.2013.210
7. Wolf D, Von Lilienfeld-Toal M, Wolf AM, et al. Novel treatment concepts for graft-versus-host disease. *Blood*. 2012;119:16–25. DOI:10.1182/blood-2011-08-339465
8. MacMillan ML, Robin M, Harris AC, et al. A refined risk score for acute graft-versus-host disease that predicts response to initial therapy, survival, and transplant-related mortality. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(4):761–7. DOI:10.1016/j.bbmt.2015.01.001
9. MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. The best endpoint for acute GVHD treatment trials. *Blood*. 2010;115(26):5412–7. DOI:10.1182/blood-2009-12-258442
10. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: A multicenter survey. *Leukemia*. 2015;29(10):2062–8. DOI:10.1038/leu.2015.212
11. Fløisand Y, Lundin KEA, Lazarevic V, et al. Targeting integrin $\alpha 4\beta 7$ in steroid-refractory intestinal graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(1):172–5. DOI:10.1016/j.bbmt.2016.10.009
12. Magenau JM, Goldstein SC, Peltier D, et al. α_1 -Antitrypsin infusion for treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2018;131(12):1372–9. DOI:10.1182/blood-2017-11-815746
13. Ringdén O, Uzunel M, Rasmusson I, et al. Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2006;81(10):1390–7. DOI:10.1097/01.tp.0000214462.63943.14
14. Couriel D, Caldera H, Champlin R, et al. Acute graft-versus-host disease: Pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer*. 2004;101:1936–46. DOI:10.1002/cncr.20613

15. Schub N, Günther A, Schrauder A, et al. Therapy of steroid-refractory acute GVHD with CD52 antibody alemtuzumab is effective. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(1):143–7. DOI:10.1038/bmt.2010.68
16. Messina C, Locatelli F, Lanino E, et al. Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2003;122(1):118–27. DOI:10.1046/j.1365-2141.2003.04401.x
17. Mayer J, Krejčí M, Doubek M, et al. Pulse cyclophosphamide for corticosteroid-refractory graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(7):699–705. DOI:10.1038/sj.bmt.1704829
18. Hoda D, Pidala J, Salgado-Vila N, et al. Sirolimus for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(8):1347–51. DOI:10.1038/bmt.2009.343
19. Furlong T, Martin P, Flowers MED, et al. Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(11):739–48. DOI:10.1038/bmt.2009.76
20. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, et al. Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: Comparison of grading systems. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(7):387–94. DOI:10.1053/bbmt.2002.v8.pm12171485
21. de Lavallade H, Mohty M, Faucher C, et al. Low-dose methotrexate as salvage therapy for refractory graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2006;91(10):1438–40

Глава 13. Протокол диагностики и лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина»

Диагноз, классификация и терапия хронической РТПХ

Цели и сфера применения

Эта стандартная операционная процедура описывает основные моменты установления диагноза, классификации, стадирования и терапии хронической РТПХ. Данная процедура применяется всеми сотрудниками отделения.

Классификация хронической РТПХ в зависимости от времени развития и клинических проявлений

	Время появления симптомов после трансплантации	Симптомы острой РТПХ	Симптомы хронической РТПХ
Классическая	Нет временных рамок	Нет	Да
Синдром «перекреста»	Нет временных рамок	Да	Да

Исследования, необходимые для диагностики и оценки активности хронической РТПХ

1. Опрос пациента на предмет наличия симптомов, характерных для хронической РТПХ.
2. Вес пациента за последние 3 мес (используется как базальный уровень для оценки потери веса).
3. Оценка функционального статуса по ECOG или Карновскому.
4. Осмотр всех кожных покровов и придатков кожи.
5. Осмотр всех слизистых (полость рта, глаза, половые органы).
6. Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой (эозинофилия и тромбоцитопения).
7. Биохимическое исследование сыворотки крови (общий билирубин, АЛТ и ЩФ) с обязательным указанием референсных значений.
8. Общий анализ суточной мочи (для определения наличия нефротического синдрома: белок в моче $> 3,5$ г/сут, гипоальбуминемия < 30 г/л, периферические отеки).

9. Спирометрия (% от предсказанного ОФВ1).
10. УЗИ, КТ (для оценки наличия полисерозита).
11. Осмотр и заключение врачей других специальностей при наличии соответствующих жалоб (окулист, гинеколог, уролог и др.).

Симптомы хронической РТПХ и оценка ее активности

Для инициальной оценки хронической РТПХ применяют балльные критерии NIH.

Основные симптомы хронической РТПХ и оценка ее активности представлены в таблице 13.1.

Таблица 13.1. Оценка активности хронической РТПХ

NB! Оценка активности хронической РТПХ производится по наиболее пораженному органу (максимальный балл). При этом при вовлечении нескольких органов-мишеней баллы не суммируются.

Ф. И. О. пациента		Дата оценки		Ф. И. О. врача		
Оцениваемый параметр	Оценка пациента	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	Указание другой причины изменений
Функциональный статус пациента на момент осмотра		Полностью активен (ECOG — 0; индекс Карновского — 100%)	Слегка ограничен в физической нагрузке (ECOG — 1; индекс Карновского — 80–90%)	Способен себя обслуживать, более 50% времени проводит в постели (ECOG — 2; индекс Карновского — 60–70%)	Не может себя обслуживать, более 50% времени проводит в постели (ECOG — 3–4; индекс Карновского — < 60%)	
Вовлечение кожи, % поражения от площади поверхности тела		Нет поражения кожи	1–18%	19–50%	> 50%	
Склеротические изменения на коже		Отсутствуют изменения склеротического характера		Поверхностные изменения (возможно сформировать складку на коже)	Глубокие склеротические изменения (невозможно сформировать складку на коже)	
Изменения в ротовой полости		Изменения слизистой ротовой полости отсутствуют	Легкие симптомы, значительно не затрудняющие прием пищи	Умеренные симптомы, частично затрудняющие прием пищи	Выраженные симптомы, значительно затрудняющие прием пищи	

Таблица 13.1 (продолжение). Оценка активности хронической РТПХ

Ф. И. О. пациента		Дата оценки			Ф. И. О. врача						
Оцениваемый параметр	Оценка пациента	0 баллов	1 балл		2 балла		3 балла		Указание другой причины изменений		
Данный блок не включается в общую итоговую оценку											
Изменения в ротовой полости (оценка по OMRS)		Эритема — нет	0	Эритема (< 25%)	1	Сильная эритема (< 25%) или эритема ≥ 25%	2	Сильная эритема ≥ 25%	3		
		Лихеноидные изменения — нет	0	Лихеноидные изменения (< 25%)	1	Лихеноидные изменения (25–50%)	2	Лихеноидные изменения (> 50%)	3		
		Язвы — нет	0	Язвы — нет		Язвы ≤ 20%	3	Язвы > 20%	6		
Глаза		Нет проявлений	Есть легкое поражение (использование искусственной слезы менее 3 раз/сут)		Есть умеренное поражение (использование искусственной слезы более 3 раз/сут). Нет нарушения зрения!		Есть выраженное поражение (использование очков, или невозможность работать, или потеря зрения)				
ЖКТ		Нет проявлений	Симптомы поражения без значимого снижения веса (< 5%)		Симптомы поражения с умеренной потерей веса (5–15%) или выраженная диарея, которая не влияет на текущую жизнь		Симптомы поражения с выраженной потерей веса (> 15%), или выраженная диарея, которая влияет на текущую жизнь, или потребность в булжировании пищевода				

Таблица 13.1 (продолжение). Оценка активности хронической РТПХ

Ф. И. О. пациента		Дата оценки		Ф. И. О. врача		
Оцениваемый параметр	Оценка пациента	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	Указание другой причины изменений
Печень		Концентрация билирубина в пределах нормальных значений, активность АЛТ и ЩФ < 3 норм (верхняя граница)	Концентрация билирубина в пределах нормальных значений, активность АЛТ в пределах 3–5 норм (верхняя граница) или ЩФ ≥ 3 норм (верхняя граница)	Концентрация билирубина ≤ 51,3 мкмоль/л или значение АЛТ > 3 норм (верхняя граница)	Повышение концентрации билирубина > 51,3 мкмоль/л	
Легкие		Нет проявлений	Есть легкое поражение — затруднение дыхания после подъема на 1-й этаж	Есть умеренное поражение — затруднение дыхания после ходьбы	Есть выраженное поражение — затруднение дыхания в покое, потребность в кислороде	
Функциональная оценка легких		ОФВ1 ≥ 80%	ОФВ1 60–79%	ОФВ1 40–59%	ОФВ1 ≤ 39%	
Суставы и фасции		Нет проявлений	Есть легкое поражение — затруднение движения в суставах, которое не влияет на жизнь	Есть умеренное поражение — затруднение движения в суставах, которое умеренно влияет на жизнь	Есть выраженное поражение — затруднение движения в суставах с контрактурами, которые значительно влияют на жизнь	
Половые органы		Нет проявлений	Легкое поражение — у женщин дискомфорт при осмотре гинекологом	Умеренное поражение — у женщин дискомфорт при осмотре гинекологом	Выраженное поражение	

Таблица 13.1 (окончание). Оценка активности хронической РТПХ

Ф. И. О. пациента		Дата оценки		Ф. И. О. врача		
Оцениваемый параметр	Оценка пациента	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	Указание другой причины изменений
Данный блок не включается в общую итоговую оценку						
Перикардиальный выпот		Нет проявлений	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Плевральный выпот		Нет проявлений	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Нефротический синдром		Нет проявлений	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Myasthenia gravis		Нет проявлений	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Полинейропатия		Нет проявлений	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Полимиозит		Нет проявлений	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Потеря веса более 5% от исходного (за последние 3 мес без симптомов поражения ЖКТ)		Нет проявлений	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Эозинофилия $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$		Нет проявлений	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$		Нет проявлений	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Другое _____		Нет проявлений	Легкая	Средняя	Тяжелая	
Итоговые баллы						

Алгоритм итоговой оценки тяжести хронической РТПХ

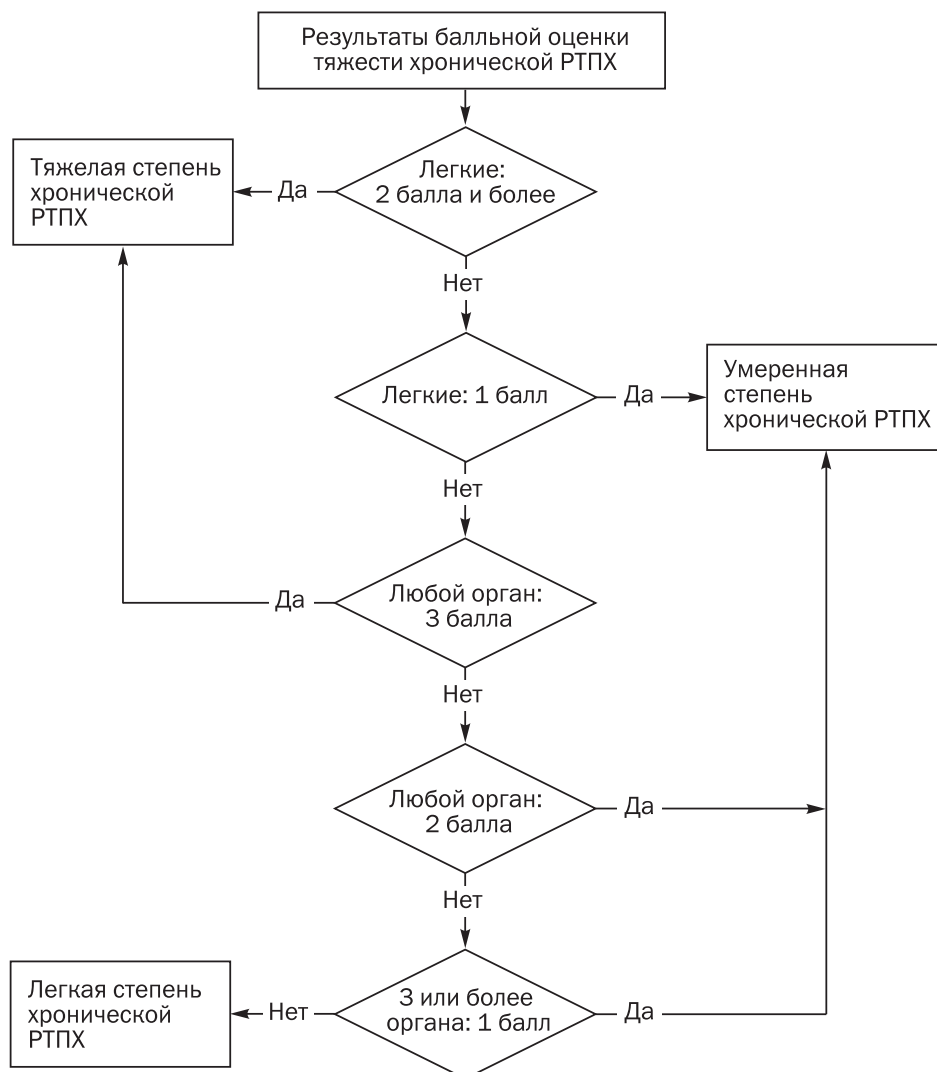
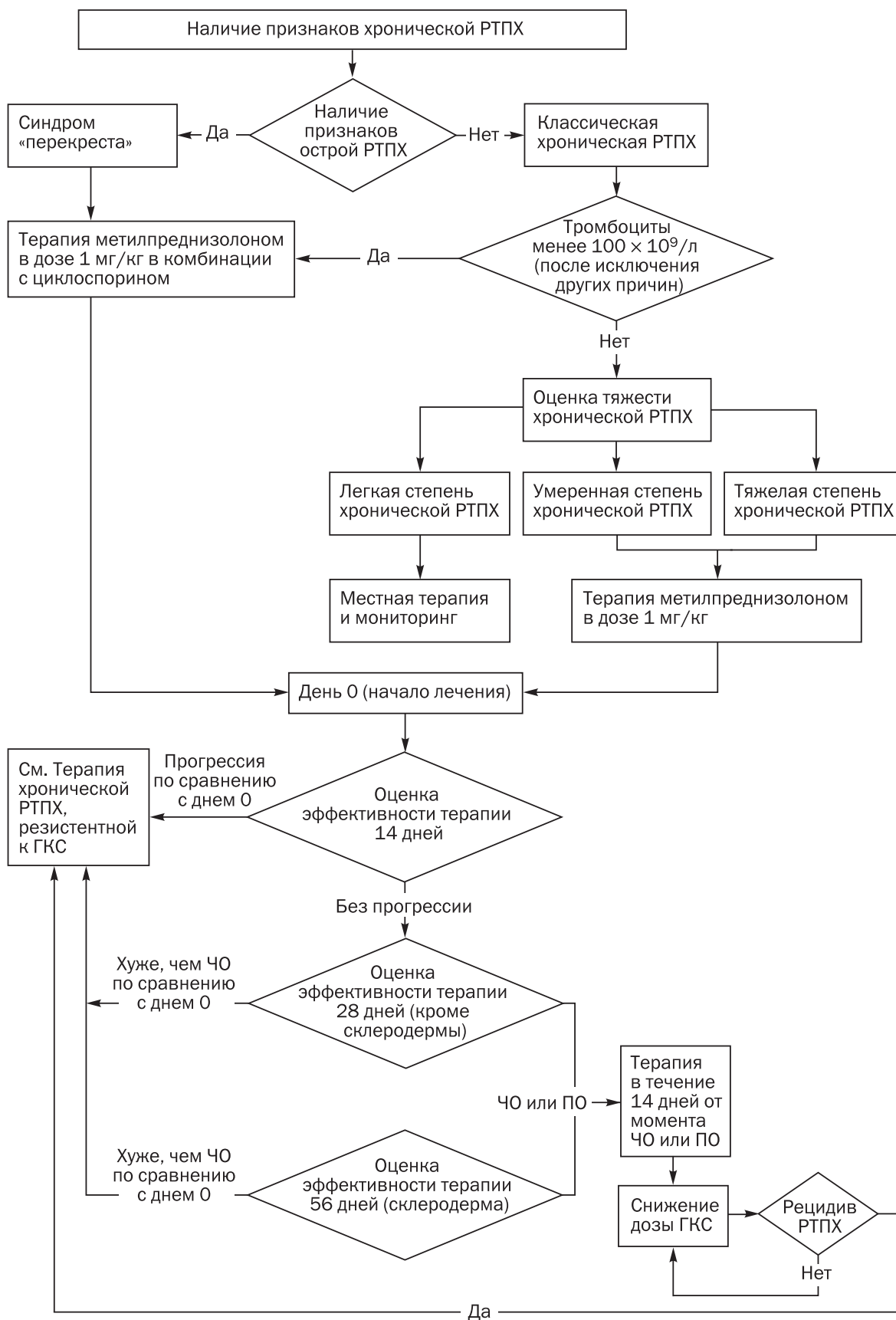


Схема риск-адаптированной терапии хронической РТПХ



Оценка ответа на терапию при хронической РТПХ

Орган-мишень	ПО ¹	ЧО ²	Прогрессия ³
Кожа (оценка от 0 до 3 баллов)	Оценка 0 баллов	Снижение оценки на 1 балл и более	Увеличение оценки на 1 балл и более ⁴
Глаза (оценка от 0 до 3 баллов)	Оценка 0 баллов	Снижение оценки на 1 балл и более	Увеличение оценки на 1 балл и более ⁴
Пищевод (оценка от 0 до 3 баллов)	Оценка 0 баллов	Снижение оценки на 1 балл и более	Увеличение оценки на 1 балл и более ⁴
Верхние отделы ЖКТ (оценка от 0 до 3 баллов)	Оценка 0 баллов	Снижение оценки на 1 балл и более	Увеличение оценки на 1 балл и более ⁴
Нижние отделы ЖКТ (оценка от 0 до 3 баллов)	Оценка 0 баллов	Снижение оценки на 1 балл и более	Увеличение оценки на 1 балл и более ⁴
Ротовая полость (блок OMRS) (оценка от 0 до 12 баллов)	Оценка 0 баллов	Снижение оценки на 2 балла и более	Увеличение оценки на 2 балла и более ⁴
Суставы и фасции (оценка от 0 до 3 баллов) или подвижность (PROM) (от 0 до 25)	Оценка 0 баллов + оценка подвижности (PROM) 25 баллов	Снижение оценки на 1 балл и более и увеличение оценки подвижности (PROM) на 1 балл и более	Увеличение оценки на 1 балл и более и снижение оценки подвижности на 1 балл и более ⁴
Печень (оценка от 0 до 3 баллов)	Нормальные активность АЛТ, ЩФ, концентрация билирубина	Снижение на 50% от базовых значений	Повышение на более чем 2 нормы от базовых значений ⁴
Легкие (ОФВ1 и оценка от 0 до 3 баллов)	Нормальный ОФВ1 и оценка 0 баллов	Увеличение ОФВ1 на 10% и снижение оценки на 1 балл и более	Снижение ОФВ1 на 10% и увеличение оценки на 1 балл и более ⁴
Общая оценка (оценка от 0 до 3 баллов)	Оценка 0 баллов	Снижение оценки на 2 балла и более	Увеличение оценки на 2 балла и более ⁴

¹ Достижение ПО по всем органам. В период наблюдения не была начата новая линия терапии.

² Достижение ответа по одному или более органу без констатации прогрессии по остальным. В период наблюдения не была начата новая линия терапии.

³ Прогрессии по одному или более органу.

⁴ Изменение оценки с 0 до 1 балла не расценивается как прогрессия.

Констатация резистентности к ГКС

Условиями констатации резистентности к ГКС являются:

- Прогрессия заболевания после применения ГКС в дозе 1 мг/кг/сут (в пересчете на преднизолон) в течение 2 нед.

- Стабилизация заболевания при применении дозы гормонов в дозе 0,5 мг/кг/сут (в пересчете на преднизолон) в течение четырех (при отсутствии склеродермы) или 8 нед (при наличии склеродермы).
- Невозможность снизить дозу ГКС ниже 0,5 мг/кг/сут (в пересчете на преднизолон).

Терапия хронической РТПХ, резистентной к ГКС

В настоящее время нет консенсуса по терапии хронической РТПХ, резистентной к ГКС. Поэтому ниже приведен список препаратов с указанием их эффективности и даты публикации.

№	Препарат	Уровень доказательности ¹ (Wolff, 2011)	Количество пациентов	Режим применения	День оценки ответа	Эффективность, %		Авторы
						Большой ответ	Малый ответ	
1	Азатиоприн	C3, III-1	164	1,5 мг/кг/сут	—	—	—	Sullivan, 1988
2	Алемтузумаб (анти-CD52)	C4, III-3	1	10 мг/сут п/к 6 дней каждые 4 нед	7 мес	100	—	Ruiz-Arquelles, 2008
3	АТГ	D	—	—	—	—	—	Нет данных
4	ГКС (только в сочетании с другой ИСТ)	B, III-1	—	Постепенная отмена при регрессии симптомов РТПХ	—	—	—	Wolff, 2011
5	Ибрутиниб	C1, III-1	42	420 мг/сут внутрь	—	21	45	Jaglow-ski, 2018
6	Иматиниб	C2, III-1	9	100–400 мг/сут внутрь	Через месяц от начала терапии	11	22	Stadler, 2009
7	Метотрексат	C2, III-1	20	5 мг/м ² в/в 1 раз/нед	—	30	35	de Laval-lade, 2006
8	Микофенолата мофетил	C1, III-1	24	500–1000 мг 2 раза/сут	До момента достижения ЧО	35	15	Lopez, 2005
9	Низкодозное облучение тела	C2, III-2	41	1 Гр	Через 2 года после достижения ответа	27	38	Robin, 2005

Таблица (продолжение)

№	Препарат	Уровень доказательности ¹ (Wolff, 2011)	Количество пациентов	Режим применения	День оценки ответа	Эффективность, %		Авторы
						Большой ответ	Малый ответ	
10	Пентостатин	C2, II	58	4 мг/м ² каждые 2 нед	—	53	1,7	Jacobsohn, 2007
11	Пульс-терапия ГКС	C2, III-2	61	10 мг/кг/сут в течение 4 дней	1 день после завершения пульс-терапии	48	27	Акрек, 2001
12	Ритуксимаб	C2, II	15	375 мг/м ² в/в 1 раз/нед в течение 4 нед	—	20	47	Mohty, 2008
13	Руксолинитиб	C2, III-1	46	5–15 мг/сут внутрь	Через 12 мес от начала терапии	13	30,4	Modi, 2019
14	Сиролимус (эверолимус)	C1, III-1	19	Нагрузочная доза 10 мг внутрь, далее по 5 мг /сут	—	37	37	Johnston, 2005
15	Смена циклоспорина на такролимус	C1, III-1	39	0,12 мг/кг/сут внутрь	9–12 мес от начала терапии	13	7,7	Carnevale-Schianca, 2000
16	Такролимус	C1, III-1	26	0,05 мг/кг в/в или 0,15 мг/кг внутрь 2 раза/сут	—	7,7	38,5	Kanamaru, 1995
17	Талидомид	C3, II	54	200–800 мг/сут внутрь	До достижения ответа	50	35	Arora, 2001
18	ЦФ	C4, III-3	3	1000 мг/м ² в/в	—	67	33	Mayer, 2005

Таблица (окончание)

№	Препарат	Уровень доказательности ¹ (Wolff, 2011)	Количество пациентов	Режим применения	День оценки ответа	Эффективность, %		Авторы
						Большой ответ	Малый ответ	
19	Экстракорпоральный фотоферез	C1, II	71	2–4 процедуры в неделю до достижения ЧО, далее уменьшение на 1 в неделю до поддерживающей терапии 2 процедуры каждые 2 недели	До момента достижения ЧО	19,7	41	Couriel, 2006
20	Этарнецепт (инфликсимаб)	C4, III-3	8	25 мг п/к 2 раза/нед в течение 4 нед, далее 25 мг/нед 4 нед	—	12,5	50	Busca, 2007

¹ Уровни доказательности:

A — всегда рекомендовано к использованию

B — как правило, рекомендовано к использованию

C — нет достоверных данных об эффективности

C1 — одобрено для использования в качестве второй линии

C2 — одобрено для использования в качестве третьей и следующих линий терапии

C3 — использование ограничено ввиду высоких рисков

C4 — экспериментально, только в клинических исследованиях или в индивидуальном порядке

D — не рекомендовано к использованию

I

Эффективность доказана более чем в одном рандомизированном исследовании

II

Эффективность доказана более чем в одном нерандомизированном исследовании (предпочтительно в многоцентровых исследованиях)

III

Данные об эффективности основаны на клиническом опыте признанных исследователей, описательных исследованиях или на мнении экспертов

III-1

Доступно несколько сообщений из различных ретроспективных исследований или неконтролируемых небольших клинических исследований

III-2

Доступно только одно сообщение из небольшого неконтролируемого клинического исследования или ретроспективного исследования

III-3

Доступно только описание клинических случаев

Схема снижения дозы ГКС у пациентов с хронической РТПХ

NB! Снижение ГКС можно начинать только после констатации ПО или ЧО.

№ шага	Неделя от момента достижения ПО или ЧО	Доза преднизолона, мг/кг/сут	Доза метилпреднизолона, мг/кг/сут	Примечание
1	0	1	0,8	Препарат принимается ежедневно
2	2	1/0,5	0,8/0,4	Через косую черту указана доза для чередования
3	4	1/0,25	0,8/0,2	
4	6	1/0	0,8/0	Терапия в таком режиме продолжается до момента полного регресса всех симптомов
5	8	0,7	0,56	День ГКС в указанной дозе чередуется с днем без ГКС
6	10	0,55	0,44	День ГКС в указанной дозе чередуется с днем без ГКС
7	12	0,45	0,36	День ГКС в указанной дозе чередуется с днем без ГКС
8	14	0,35	0,28	День ГКС в указанной дозе чередуется с днем без ГКС
9	16	0,25	0,2	День ГКС в указанной дозе чередуется с днем без ГКС
10	18	0,20	0,16	День ГКС в указанной дозе чередуется с днем без ГКС
11	20	0,15	0,12	День ГКС в указанной дозе чередуется с днем без ГКС
12	22	0,10	0,08	День ГКС в указанной дозе чередуется с днем без ГКС
Далее полная отмена				

Пример снижения дозы ГКС пациенту весом 70 кг

№ шага	Неделя от момента достижения ПО или ЧО	Преднизолон, мг	Метилпреднизолон, мг	Примечание
1	0	70	56	Препарат принимается ежедневно
2	2	70/35	56/28	Через косую черту указана доза для чередования
3	4	70/17,5	56/16	
4	6	70/0	56/0	Терапия в таком режиме продолжается до момента полного регресса всех симптомов

Таблица (окончание)

№ шага	Неделя от момента достижения ПО или ЧО	Преднизолон, мг	Метилпреднизолон, мг	Примечание
5	8	50	40	День ГКС в указанной дозе чередуется с днем без ГКС
6	10	40	40	День ГКС в указанной дозе чередуется с днем без ГКС
7	12	30	25	День ГКС в указанной дозе чередуется с днем без ГКС
8	14	25	20	День ГКС в указанной дозе чередуется с днем без ГКС
9	16	17,5	14	День ГКС в указанной дозе чередуется с днем без ГКС
10	18	15	12	День ГКС в указанной дозе чередуется с днем без ГКС
11	20	10	8	День ГКС в указанной дозе чередуется с днем без ГКС
12	22	5	6	День ГКС в указанной дозе чередуется с днем без ГКС
Далее полная отмена				

Терапия рецидива хронической РТПХ

При рецидиве хронической РТПХ, который развился на фоне снижения дозы ГКС, происходит возврат на 2 шага назад. Увеличенную дозу пациент принимает в течение последующих 2–4 недель в ежедневном режиме. Затем пациент переходит на альтернирующую схему приема ГКС, которая продолжается в течение последующих 3 мес. После этого производится повторная попытка снижения дозы согласно протоколу.

Пример: у пациента на фоне приема преднизолона в дозе 0,7 мг/кг/сут (шаг № 5) констатирован рецидив хронической РТПХ. В таком случае доза преднизолона увеличивается до 1 мг/кг/сут (шаг № 3), которую пациент принимает ежедневно (несмотря на то что на шаге № 3 указана доза 1/0,25 мг/кг) в течение 2–4 недель, с последующим переходом на альтернирующую схему 1/0,25 мг/кг/сут, продолжающуюся в течение 3 мес. Только после этого производится дальнейшее снижение дозы ГКС согласно протоколу.

Литература

1. Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. Alternating-day cyclosporine and prednisone for treatment of high-risk chronic graft-v-host disease. *Blood*. 1988;72(2):555–61.
2. Siadak M, Sullivan KM. The management of chronic graft-versus-host disease. *Blood Rev*. 1994;8(3):154–60. DOI:10.1016/0268-960X(94)90076-T
3. Jamil MO, Mineishi S. State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment. *Int J Hematol*. 2015;101:452–66. DOI:10.1007/s12185-015-1785-1
4. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389–401.e1. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.12.001
5. Holtan SG, DeFor TE, Lazaryan A, et al. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2015;125(8):1333–8. DOI:10.1182/blood-2014-10-609032
6. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease. *The Lancet*. 2009;373:1550–61. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60237-3
7. Koc S, Leisenring W, Flowers MED, et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: A randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood*. 2002;100(1):48–51. DOI:10.1182/blood.V100.1.48
8. Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015;125(4):606–15. DOI:10.1182/blood-2014-08-551994
9. Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, et al. Consensus conference on clinical practice in chronic GVHD: Second-line treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(1):1–17. DOI:10.1016/j.bbmt.2010.05.011
10. Wolf D, Von Lilienfeld-Toal M, Wolf AM, et al. Novel treatment concepts for graft-versus-host disease. *Blood*. 2012;119:16–25. DOI:10.1182/blood-2011-08-339465
11. Ruutu T, Gratwohl A, De Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(2):168–73. DOI:10.1038/bmt.2013.107
12. Pavletic SZ, Martin P, Lee SJ, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:252–66. DOI:10.1016/j.bbmt.2006.01.008
13. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(6):984–99. DOI:10.1016/j.bbmt.2015.02.025

14. Modi B, Hernandez-Henderson M, Yang D, et al. Ruxolitinib as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(2):265–9. DOI:10.1016/j.bbmt.2018.09.003
15. Ruiz-Argüelles GJ, Gil-Beristain J, Magaca M, et al. Alemtuzumab-induced resolution of refractory cutaneous chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(1):7–9. DOI:10.1016/j.bbmt.2007.09.013
16. Arora M, Wagner JE, Davies SM, et al. Randomized clinical trial of thalidomine, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(5):265–73. DOI:10.1053/bbmt.2001.v7.pm11400948
17. Johnston LJ, Brown J, Shizuru JA, et al. Rapamycin (sirolimus) for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(1):47–55. DOI:10.1016/j.bbmt.2004.10.004
18. Lopez F, Parker P, Nademanee A, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(4):307–13. DOI:10.1016/j.bbmt.2005.01.011
19. Couriel DR, Hosing C, Saliba R, et al. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of steroid-resistant chronic GVHD. *Blood.* 2006;107(8):3074–80. DOI:10.1182/blood-2005-09-3907
20. Carnevale-Schianca F, Martin P, Sullivan K, et al. Changing from cyclosporine to tacrolimus as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(6):613–20. DOI:10.1016/s1083-8791(00)70026-7
21. Robin M, Guardiola P, Girinsky T, et al. Low-dose thoracoabdominal irradiation for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation.* 2005;80(5):634–42. DOI:10.1097/01.tp.0000173436.99153.78
22. Jaglowski SM, Blazar BR. How ibrutinib, a B-cell malignancy drug, became an FDA-approved second-line therapy for steroid-resistant chronic GVHD. *Blood Adv.* 2018;2(15):2012–9. DOI:10.1182/bloodadvances.2018013060
23. Busca A, Rendine S, Locatelli F, et al. Chronic graft-versus-host disease after reduced-intensity stem cell transplantation versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology.* 2005;10(1):1–10. DOI:10.1080/10245330400026188
24. de Lavallade H, Mohty M, Faucher C, et al. Low-dose methotrexate as salvage therapy for refractory graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2006;91(10):1438–40.
25. Jacobsohn DA, Chen AR, Zahurak M, et al. Phase II study of pentostatin in patients with corticosteroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol.* 2007;25(27):4255–61. DOI:10.1200/JCO.2007.10.8456
26. Marks C, Stadler M, Häusermann P., et al. German-Austrian-Swiss Consensus Conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD): Guidance for supportive therapy of chronic cutaneous and musculoskeletal GVHD. *Br J Dermatol.* 2011;165(1):18–29. DOI:10.1111/j.1365-2133.2011.10360.x

27. Busca A, Locatelli F, Marmont F, et al. Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2007;82(1):45–52. DOI:10.1002/ajh.20752
28. Mohty M, Marchetti N, El-Cheikh J, et al. Rituximab as salvage therapy for refractory chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(10):909–11. DOI:10.1038/bmt.2008.12
29. Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood*. 2017;130(21):2243–50. DOI:10.1182/blood-2017-07-793786
30. Kanamaru A, Takemoto Y, Kakishita E, et al. FK506 treatment of graft-versus-host disease developing or exacerbating during prophylaxis and therapy with cyclosporin and/or other immunosuppressants. Japanese FK506 BMT Study Group. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15(6):885–9.
31. Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S, et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001;97(5):1219–26. DOI:10.1182/blood.v97.5.1219

**Протоколы трансплантации аллогенных
гемопоетических стволовых клеток**

Под редакцией академика РАН В. Г. Савченко

Редактор к. м. н. В. А. Ананич

Верстка В. Ю. Кознов

Обложка Е. Р. Гор, О. Л. Лозовская

Подготовка иллюстраций Ю. Г. Косовская

Корректор В. А. Алексеев

Издательский дом «Практика»

119048, Москва, а/я 421. Тел. (495) 921-22-04

Электронная почта: practica@practica.ru.

Сайт: www.practica.ru

Подписано в печать 16.03.2020.

Формат 60 × 90/16

Тираж 1500 экз. Заказ №

Отпечатано в ОАО «Можайский
полиграфический комбинат»

143200, г. Можайск, ул. Мира, 93

www.оаомрк.ру, www.оаомпк.рф,

тел. +7 (495) 745-84-28,

+7 (496) 382-06-85



9 785898 161781