

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
17 квітня 2026 року № 519

СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
ТРАНСПЛАНТАЦІЯ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН
У ДОРΟΣЛИХ ТА ДІТЕЙ

Загальна частина

Діагноз: Цей стандарт медичної допомоги не стосується якоїсь специфічної нозологічної форми, а описує трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин у дорослих та дітей, незалежно від причини, що визначила потребу її проведення

Коди медичних втручань. НК 026:2021 «Класифікатор медичних інтервенцій»:

13706-00 Алогенна трансплантація кісткового мозку або стовбурових клітин, сумісний споріднений донор, без обробки в лабораторних умовах [in vitro]

13706-06 Алогенна трансплантація кісткового мозку або стовбурових клітин, сумісний споріднений донор, з обробкою в лабораторних умовах 13706-07 Аутологічна трансплантація кісткового мозку або стовбурових клітин, без обробки в лабораторних умовах [in vitro]

13706-08 Аутологічна трансплантація кісткового мозку або стовбурових клітин, з обробкою в лабораторних умовах

13706-09 Алогенна трансплантація кісткового мозку або стовбурових клітин, інший донор, без обробки в лабораторних умовах [in vitro]

13706-10 Алогенна трансплантація кісткового мозку або стовбурових клітин, інший донор, з обробкою в лабораторних умовах

Розробники:

СТРІЛКА директор Департаменту високотехнологічної медичної допомоги та інновацій Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи;

КОВАЛЬ генеральний директор Спеціалізованої державної установи «Український центр трансплант-координації», Дмитро Михайлович заступник голови робочої групи;

СЕМЕНЕНКО заступник директора – начальник відділу трансплантації та реабілітації Департаменту високотехнологічної медичної допомоги та інновацій Міністерства охорони здоров'я України; Ірина Леонідівна

ЛЕБЕДЄВ головний спеціаліст відділу трансплантації та реабілітації Департаменту високотехнологічної медичної допомоги та інновацій Міністерства охорони здоров'я України; Антон Євгенович

БУДЗИН лікар відділення трансплантації кісткового мозку, інтенсивної мегадозової хіміотерапії та імунотерапії, Андрій Володимирович лікар-педіатр Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня

- «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
- ВИСОЦЬКИЙ**
Андрій Дмитрович завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії з ліжками ЕКМО, лікар-анестезіолог Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
- ВІНЦЕВИЧ**
Людмила
Василівна завідувачка відділення променевої терапії Центру радіології, лікар-променевий терапевт Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
- ВОРОНЯК**
Дарія Ігорівна завідувачка відділення ендоскопії, лікар-ендоскопіст Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
- ГРОГУЛЬ**
Євген
Анатолійович завідувач відділу тканинного типування лабораторії медичної генетики, генетик Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
- ДАЩАКОВСЬКА**
Ольга
Володимирівна лікарка відділення трансплантації кісткового мозку, інтенсивної мегадозової хіміотерапії та імунотерапії Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
- ДЖИРМА**
Наталія Юріївна лікар-лаборант-імунолог відділу спеціальних лабораторних досліджень, лікар-лаборант-імунолог, лікар-лаборант комунального некомерційного підприємства «Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради» (за згодою);
- ІСТОМІН**
Олександр
Андрійович лікар відділення трансплантації кісткового мозку, інтенсивної мегадозової хіміотерапії та імунотерапії, лікар-гематолог-дитячий Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;
- КЛИМЕНКО**
Сергій Андрійович завідувач приймального відділення, лікар-хірург дитячий Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України»;

- КОСТЮКОВА**
Ніна Іванівна
завідувачка відділу трансплантації кісткового мозку, лікар-гематолог Спеціалізованої державної установи «Український центр трансплант-координації» (за згодою);
- КРЯЧОК**
Ірина Анатоліївна
завідувач клініки хіміотерапії та онкогематології, лікар-гематолог Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» (за згодою);
- ЛИСИЦЯ**
Леся
Олександрівна
лікарка відділення офтальмології та мікрохірургії ока, лікар-офтальмолог дитячий Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України";
- ЛИСИЦЯ**
Олександр
Володимирович
завідувач відділенням трансплантації кісткового мозку, інтенсивної мегадозової хіміотерапії та імунотерапії, лікар-гематолог-онколог Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України";
- ЛУК'ЯНЕЦЬ**
Олена
Володимирівна
заступник медичного директора з гематології та трансплантації кісткового мозку, завідувач блоку гематології дорослих, лікар-гематолог комунального некомерційного підприємства «Клінічний центр онкології, гематології, трансплантології та паліативної допомоги Черкаської обласної ради» (за згодою);
- МІЩЕНЮК Ольга**
Юріївна
лікар-гематолог Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку, відділення трансплантації кісткового мозку Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами (за згодою);
- НЕСТЕРЕНКО**
Олена Олексіївна
завідувачка відділу клінічної трансфузіології, лікар-трансфузіолог Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України";
- ПЕРЕПЕЛЦИНА**
Олена Михайлівна
завідувачка відділення кріозбереження та клітинних технологій Центру служби крові, біолог-генетик Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України";

РЕБЕНКОВ Станіслав Юрійович	завідувач Центру Радіології, лікар-радіолог Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України";
РУСИН Анастасія Георгіївна	завідувач відділення променевої діагностики, лікар-радіолог Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України";
ТРИЛІСЬКА Тетяна Володимирівна	завідувачка Референс-лабораторії з лабораторної діагностики онкогематологічних захворювань Українського Референс-центру з клінічної лабораторної діагностики та метрології Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України";
ТРОФІМОВА Наталія Сергіївна	завідувачка відділу онкогенетичних досліджень лабораторії медичної генетики, генетик Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України";
ШИДЛОВСЬКА Ірина Володимирівна	лікарка відділення ультразвукової діагностики, лікар з ультразвукової діагностики Державного некомерційного підприємства "Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України";
ШОКУН Назарій Вікторович	в.о. завідувача відділенням трансплантації кісткового мозку, лікар-онколог Державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» (за згодою);

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення:

ГУЛЕНКО Оксана Іванівна	заступник директора департаменту - начальник управління стандартизації медичної та реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
----------------------------	--

Рецензенти

КЛИМЕНКО Сергій Вікторович	керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, д.м.н., професор;
----------------------------------	---

Перелік умовних позначень та скорочень

ABO/ Rh	система ABO резус-фактор
ало ТГСК	алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
АТГ	антитимоцитарний глобулін
ауто ТГСК	аутологічна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
БРС	безрецидивна смертність
ВОХ/ССО	вено-оклюзійна хвороба/синдром синусоїдальної обструкції
ГЛЛ	гостра лімфобластна лейкемія
Г-КСФ	гранулоцитарно-колонієстимулюючий фактор
ГМ-КСФ	гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор
ГМЛ	гостра мієлоїдна лейкемія
ГСК	гемопоетичні стовбурові клітини
ДФЛ	дослідження функції легень
ЕГДС	езофагогастроуденоскопія
ЕКФ	екстракорпоральний фотоферез
ЖЄЛ	життєва ємність легень
ЗОЗ	заклади охорони здоров'я
ІРЗ	індекс ризику захворювання
КЗІ	кондиціонування зі зниженою інтенсивністю
КТ	комп'ютерна томографія
ЛХ	лімфома Ходжкіна
ЛЗ	лікарський засіб
МА	мієлоаблативний режим кондиціонування
МДС	мієлодиспластичний синдром
ММ	множинна мієлома
МРТ	магнітно-резонанса томографія
НД	неродинний донор
НМА	немієлоаблативний режим кондиціонування
НХЛ	неходжкінські лімфоми
ОФВ1	об'єм форсованого видиху за першу секунду
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ППТ	площа поверхні тіла
СКПК	стовбурові клітини периферичної крові
СМД	стандарт медичної допомоги
СОБ	синдром облітеруючого бронхіоліту
ССО	синдром синусоїдальної обструкції
ТА-ХТПГ	хвороба трансплантат проти господаря, пов'язана з трансфузією
ТГК	трансплантація гемопоетичних клітин
ТГК-ІК	трансплантація гемопоетичних клітин – індекс коморбідності
ТГСК	трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
ТКМ	трансплантація кісткового мозку

ТМА	тромботича мікроангіопатія
ТОТ	тотальне опромінення тіла
УЗД	ультразвукове дослідження
ФВЛШ	фракції викиду лівого шлуночка
Ф-ДР	фотографічний діапазон руху
ФЖЄЛ	форсована життєва ємність легень
ФНП-α	фактор некрозу пухлин-альфа
ФПП	функціональні печінкові проби
ХЛЛ	хронічна лімфоцитарна лейкемія
ХМЛ	хронічна мієлоїдна лейкемія
ХТПГ	хвороба «трансплантат проти господаря»
гХТПГ	гостра хвороба «трансплантат проти господаря»
хХТПГ	хронічна хвороба «трансплантат проти господаря»
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
AUC /ППК	площа під кривою
BEAM	кармустин + етопозид + цитарабін + мелфалан
BEAC	кармустин + етопозид + цитарабін + циклофосфамід
Bu	бусульфан
CMV	цитомегаловірус
DEXA	двоенергетична рентгенівська денситометрія
DSA	донор-специфічні антитіла
IVIG	внутрішньовенне введення імуноглобуліну
HLA	лейкоцитарний антиген людини (Human Leukocyte Antigen)
HLA-A	локуси A, B, C HLA
NIH	Національний інститут охорони здоров'я США
TEAM	тіотєпа + етопозид + цитарабін + мелфалан
TNC	загальна кількість нуклеарних клітин (total nucleated cells)
PTCy	посттрансплантаційний циклофосфамід
форма № 003/	форма первинної облікової документації № 003/о «Медична карта стаціонарного хворого № _____», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року №110, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за №661/20974 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29)
форма № 025/о	форма первинної облікової документації № 025/о «Медична карта амбулаторного хворого № _____», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року №110, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за №661/20974

Розділ I. Організація надання медичної допомоги пацієнтам, які потребують лікування методом трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин

1. Положення стандарту медичної допомоги

Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (далі – ТГСК) здійснюється у закладах охорони здоров'я (далі - ЗОЗ), що надають спеціалізовану медичну допомогу та мають ліцензію на провадження господарської діяльності з медичної практики за відповідним спеціальністями. ТГСК потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців, які мають відповідну кваліфікацію і досвід лікування в даній сфері.

Такий вид лікування повинен застосовуватися вчасно та відповідно до медичних критеріїв для забезпечення максимально можливого продовження тривалості життя достатньої якості.

Об'єм, характер, тривалість та інші аспекти лікування, ризику, пов'язані із тією чи іншою процедурою на етапах проведення ТГСК, мають обговорюватись із пацієнтом та/або батьками пацієнта або законними представниками у такий спосіб, який буде зрозумілим та буде враховувати індивідуальний культурний та освітній рівень пацієнтів, батьків дитини або її законних представників.

2. Обґрунтування

ТГСК є потенційно ефективним методом лікування пацієнтів із певними типами злоякісних новоутворень, а також проводиться для підтримки стану пацієнтів, які проходять курс високодозової хіміотерапії при лікуванні деяких видів солідних пухлин, гематологічних та аутоімунних захворювань.

Алогенна ТГСК покращує результати у пацієнтів з багатьма підтипами гострою мієлоїдною лейкемією (далі – ГМЛ) і гострою лімфобластною лейкемією (далі – ГЛЛ), пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом (далі – МДС), пацієнтів з рецидивуючими і/або резистентними лімфомою Ходжкіна (далі - ЛХ) та неходжкінськими лімфомами (далі – НХЛ), а також у деяких пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією (далі – ХМЛ), наприклад, у пацієнтів з пізньою стадією захворювання і тих, чиє захворювання резистентне до терапії інгібіторами тирозинкінази, в тому числі у пацієнтів з високим ризиком певних мутацій *ABL*-кінази. Алогенна ТГСК також пропонується деяким пацієнтам з хронічною лімфоцитарною лейкемією (далі – ХЛЛ), множинною мієломою (далі – ММ), і первинним та вторинним мієлофіброзом, хоча переваги для цих пацієнтів менш очевидні, а токсичний ефект може бути вищим. Рішення щодо алогенної ТГСК завжди складні й мають бути ретельно зважені в рамках спільного прийняття рішень між командою трансплантологів і пацієнтом.

Аутологічна ТГСК проводиться для заміни або «порятунку» кровотворних клітин, пошкоджених високодозовою хіміотерапією, що використовується для лікування деяких поширених або з високим ризиком гематологічних злоякісних захворювань, солідних пухлин та аутоімунних захворювань.

Результати ТГСК залежать від типу і стадії захворювання, загального стану здоров'я і супутніх захворювань пацієнта, а для алогенної ТГСК – від ступеня невідповідності HLA-сумісності між донором і реципієнтом, джерела гемопоетичних клітин та імуносупресивної терапії після трансплантації для запобігання розвитку хвороби «трансплантат проти господаря» (далі – ХТПГ), що є поширеним ускладненням алогенної ТГСК.

Мультидисциплінарний підхід на основі взаємодії багатопрофільної команди фахівців, що приймають узгоджені клінічні рішення відповідно до конкретних потреб пацієнта, є найважливішим фактором для забезпечення ефективного лікування.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) наявні локальні затверджені документи що передбачають координацію та інтеграцію медичної допомоги для забезпечення своєчасного направлення пацієнта в ЗОЗ, що надає медичну допомогу методом ТГСК;

2) наявний задокументований індивідуальний план лікування, узгоджений з пацієнтом і доступний мультидисциплінарній команді, що містить інформацію про діагноз пацієнта, загальний план лікування та особливості його проведення;

3) пацієнти та/або батьки пацієнта/законні представники, забезпечуються у доступній формі інформацією щодо стану пацієнта, наявних лікувальних опцій, результатів лікування, що очікуються, можливих ускладнень та побічних реакцій кожного виду терапії, узгодженого плану лікування та подальшого спостереження, навчаються навичкам, необхідним для поліпшення результатів медичної допомоги, надаються контакти для отримання додаткової інформації та консультацій;

4) рекомендації щодо організації роботи відділень/центрів ТГСК, наведено у додатку 1 до цього Стандарту;

5) ЗОЗ, що надають медичну допомогу методом ТГСК, повинні мати затверджені внутрішні стандартні операційні процедури, які регламентують підготовку, розмороження, інфузію гемопоетичних стовбурових клітин (далі – ГСК) та моніторинг життєвих показників пацієнта під час проведення процедури ТГСК у відповідному ЗОЗ.

Розділ II. Передтрансплантаційна підготовка донора та реципієнта

1. Положення стандарту медичної допомоги

ТГСК, алогенна або аутологічна, призначається за наявності показань, відповідно до додатку 2 до цього Стандарту, та визначається типом захворювання і станом ремісії.

Передтрансплантаційна підготовка пацієнтів, які підлягають лікуванню методом ТГСК, передбачає:

- комплексну оцінку клінічного стану пацієнта (дорослого або дитини);
- уточнення показань до виду ТГСК (алогенна, аутологічна);
- визначення протипоказань та оцінку ризиків проведення ТГСК;

формування індивідуального плану медичної допомоги, узгоджений з пацієнтом та, за згодою, членами сім'ї/законними представниками;

оцінку стану донора та типування людського лейкоцитарного антигену (далі – HLA) перед ТГСК;

мобілізацію ГСК.

Перед початком лікування складається задокументований індивідуальний план медичної допомоги, узгоджений з пацієнтом та, за згодою, членами сім'ї/законними представниками, доступний мультидисциплінарній команді та містить інформацію про діагноз пацієнта, план обстеження, лікування та спостереження.

2. Обґрунтування

Оцінка стану реципієнта перед трансплантацією дозволяє отримати дані для оцінки ризиків посттрансплантаційних ускладнень, зокрема безрецидивної смертності (далі - БРС). Крім того, забезпечує інформацію, що використовується для ухвалення рішень, пов'язаних із видом ТГСК, термінами та доцільністю її проведення. Визначення функціонального стану органів і систем на етапі передтрансплантаційної підготовки має критичне значення для вибору режиму кондиціонування.

Найважливішим фактором, що сприяє успішній алогенній ТГСК, є ступінь сумісності HLA між донором і реципієнтом. Підтримка алогенної ТГСК є невід'ємною функцією клінічної лабораторії HLA, яка проводить тестування HLA для реципієнтів і донорів.

Сиблінг з ідентичним або повністю сумісним HLA вважається оптимальним і першочерговим варіантом для алогенної ТГСК. За відсутності здорових HLA-ідентичних сиблінгів, найбільш сприятливим вибором для ТГСК є HLA-сумісні неродинні донори (далі – НД). Загальна рекомендація полягає у виборі НД із сумісністю по HLA 8/8 за локусами A, B, C та DR (у Європі часто 10/10, тобто, включно із локусом HLA-DQ) у випадку відсутності HLA-ідентичного сиблінга, з наступним вибором НД з сумісністю 7/8 (або 9/10 чи гаплоідентичного донора).

Зазвичай для тестування використовуються зразки периферичної крові або букального епітелію, також волосяні фолікули та нігті, якщо ці джерела були валідовані лабораторією. У пацієнтів з надмірною кількістю лейкомічних бластів у периферійній крові або у пацієнтів, які перенесли попередню ТГК, може знадобитися букальний зішкріб або інші джерела ДНК, які не є периферичною кров'ю. Лейкемічні бластні клітини, що містять соматичні мутації, можуть заважати типуванню HLA.

Тестування букального зішкрібу як одного з двох необхідних зразків допоможе мінімізувати ризик помилкового HLA-типування у пацієнтів з гострою лейкемією. Рекомендується підхід «2-2-2», що передбачає 2 збори/ 2 типи зразків/ 2 методи типування. Букальний зішкріб можна використовувати як основний зразок для тестування методом секвенування, а зразок крові — для перевірки ідентичності з використанням методу типування з низькою

роздільною здатністю. Як альтернатива, два букальних зішкрібів можна використовувати для виконання вимоги двох незалежних зразків для реципієнта.

Повторне (дублююче) типування HLA за допомогою другого зразка є необхідним для підтвердження ідентичності HLA реципієнта. Воно може бути виконане з низькою або середньою роздільною здатністю та з меншим числом локусів HLA, наприклад, HLA-A/B/DRB1.

Точність визначення профілю HLA-антитіл реципієнта відіграє ключову роль у виборі донора. Неправильне визначення неприйнятних антигенів призведе до зменшення ефективності вибору оптимального донора або збільшення ризику донор-специфічних антитіл (далі – DSA).

Вимоги до роздільної здатності та покриття генів для реципієнта та родинного донора / пуповинної крові донора такі ж, як і для донора, який не є родичем. Це дозволяє мінімізувати ризики DSA та максимально використовувати переваги від поєднання сумісності та невідповідності.

Раннє та точне визначення HLA-антитіл у реципієнта є критично важливим для ефективного зменшення ризику розвитку DSA в контексті гемопоетичної клітинної терапії. Мати чітко визначений профіль HLA-антитіл пацієнта на початку формального пошуку дозволяє уникнути вибору донорів, які несуть HLA-алелі, що несумісні з DSA пацієнта для трансплантації.

Мобілізація стовбурових клітин периферичної крові (далі – СКПК) за допомогою гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (далі – Г-КСФ) значною мірою замінила використання трансплантатів кісткового мозку завдяки простоті збору, уникненню загальної анестезії, швидкому приживленню та нижчій смертності, пов'язаній з трансплантацією ГСК. Монотерапія Г-КСФ є ефективною для мобілізації СКПК в умовах аутологічної терапії. Додавання інгібітора CXCR4 плериксафору до Г-КСФ для мобілізації прискорює зростання кількості СКПК.

Додавання хіміотерапевтичних засобів, таких як циклофосфамід до Г-КСФ, також може призвести до вищого виходу СКПК при меншій кількості днів аферезу порівняно з одним Г-КСФ і може зменшити тягар залишкової пухлини.

Також доречними є схеми хіміомобілізації з використанням інших хіміотерапевтичних препаратів зі специфічною для захворювання активністю. Пегфілграстим плюс плериксафор також є прийнятними варіантами для мобілізації в умовах аутологічної терапії. Додавання плериксафору, як превентивної («вчасної») стратегії у пацієнтів з поганою мобілізацією після введення Г-КСФ з хіміотерапією або без неї є дуже успішним.

Дослідження показали, що для мобілізації алогенних донорів слід використовувати лише Г-КСФ; філграстим добре переноситься донорами без впливу на довгострокову виживаність реципієнта. Мінімальний цільовий вихід для збору СКПК в алогенних донорів становить 4–5x10⁶ CD34+ клітин/кг.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

- 1) клінічна оцінка стану пацієнта перед ТГСК включає:
збір анамнезу;

фізикальне обстеження та оцінку функціонального стану, зокрема, за шкалою оцінки функціонального стану ECOG або шкалою функціонального стану Карновського та індекс маси тіла;

підтвердження гістологічного діагнозу;

аспірацію та біопсію кісткового мозку для підтвердження стану ремісії (за даними основного захворювання: патологія, проточна цитометрія, цитогенетика, молекулярні дослідження) та виключення інших захворювань;

дослідження функції легень (далі – ДФЛ), що включають спірометрію, визначення об'єму легень та дифузійної здатності легень для оксиду вуглецю (далі - DLCO);

електрокардіографію (далі – ЕКГ) з оцінкою інтервалу QTc;

визначення фракції викиду лівого шлуночка (далі – ФВЛШ) за допомогою ехокардіограми (якщо необхідна оцінка клапанів) або мультиспіральної комп'ютерної томографії (далі – КТ);

психосоціальну оцінку;

для алогенної ТГСК - визначення індексу коморбідності (далі – ТГСК-ІК) – для прогнозування БРС (калькулятор оцінки ТГСК-ІК: <http://hctci.org>);

рентгенографію грудної клітки (якщо не було зроблено інших досліджень грудної клітки);

2) на етапі передтрансплантаційної підготовки призначаються такі лабораторні дослідження:

загальний аналіз крові з диференційованим підрахунком лейкоцитів;

визначення групи крові за системою АВО/Rh;

біохімічний аналіз (глюкоза крові, креатинін/оціночна швидкість клубочкової фільтрації, електроліти та функціональні печінкові проби (трансамінази та білірубін);

протромбінний час/частковий тромбопластиновий час;

аналіз сечі;

тестування на інфекційні захворювання: цитомегаловірус (далі – CMV), вірус простого герпесу (HSV), вірус вітряної віспи (VZV), вірус гепатиту В (HBV), вірус гепатиту С (HCV), вірус імунодефіциту людини (HIV) та сифіліс;

серологічне тестування на токсоплазму (для алогенної ТГК);

генотипування коротких тандемних повторів донора та реципієнта для аналізу посттрансплантаційного хімеризму (для пацієнтів, яким проводиться алогенна ТГК).

3) для додаткової оцінки, за клінічними показаннями призначаються такі дослідження:

люмбальна пункція для дослідження спинно-мозкової рідини;

обговорення збереження фертильності;

тест на вагітність для осіб репродуктивного віку;

оцінка фізичного стану (сила, гнучкість, функції);

оцінка нутритивного статусу;

для окремих пацієнтів літнього віку розглянути проведення геріатричної оцінки;

оцінка стану зубів (для пацієнтів, яким проводиться алогенна ТГСК);
комп'ютерна томографія (далі – КТ) (грудної клітки та/або носових пазух);
тестування на вірус Епштейн-Барр або інші інфекційні захворювання у разі високого ризику (наприклад, туберкульоз, стронгілоїдоз, Т-клітинний лімфотропний вірус людини типів I та II для пацієнтів, яким показано проведення алогенної ТГСК);

визначення HLA-антитіл у разі використання HLA-неродинного донора;
24-годинний кліренс креатиніну в сечі (при пограничній дисфункції нирок або низькій м'язовій масі);

визначення рівнів тиреотропного гормону, заліза (в тому числі рівень феритину), вітаміну D; ліпідів крові; токсикологічний аналіз сечі, якщо в анамнезі є розлади, пов'язані з вживанням психоактивних речовин;

4) призначити консультацію: лікаря-пульмонолога та/або аналіз газів артеріальної крові, якщо у пацієнта виявлено, що $DLCO < 60\%$; лікаря-кардіолога, якщо у пацієнта виявлено порушення фракції викиду лівого шлуночка (далі – ФВЛШ);

5) аналіз HLA-антитіл слід проводити, як тільки алогенна ТГСК стає можливим методом лікування для пацієнта;

сиблінг з ідентичним або повністю сумісним HLA вважається оптимальним і першочерговим варіантом для алогенної ТГСК; за відсутності здорових HLA-ідентичних сиблінгів, найбільш сприятливим вибором для ТГСК є HLA-сумісні HD;

б) оцінка HLA-типування перед ТГСК з метою визначення ступеню сумісності HLA між донором і реципієнтом, здійснюється відповідно до графіка HLA-дослідження для реципієнта, наведеного в додатку 3 до цього Стандарту;

для тестування використовуються зразки периферичної крові або букального епітелію, можуть бути використані також волоссяні фолікули та нігті; повторне (дублююче) типування HLA за допомогою другого зразка є необхідним для підтвердження ідентичності HLA реципієнта;

7) типування HLA-DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, та -DPA1 рекомендоване для досягнення кращої відповідності та оцінки ризику розвитку DSA; для більш точного підбору донорів, а також у випадках, коли у реципієнта виявлені алелі HLA, специфічні антитіла, може бути необхідне адекватне охоплення генів з метою отримання двопольового призначення для локусів HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1 та -DPB1;

для уникнення вибору донорів, які несуть HLA-алелі, що несумісні з DSA пацієнта для трансплантації на початку формального пошуку необхідний чітко визначений профіль HLA-антитіл пацієнта;

повторне тестування необхідне через 3 тижні після сенсibiliзації; для тривалого пошуку повторне тестування проводиться через інтервали 1–3 місяці; для пацієнтів з високим ризиком (залежні від трансфузій, при повторних вагітностях тощо), які отримують потенційно несумісні донорські джерела, слід розглядати наявність профілю HLA-антитіл протягом 30 днів після ТГК;

8) вибір донора з урахуванням HLA та не-HLA характеристик здійснюється відповідно до додатку 4 до цього Стандарту; типування, отримане під час залучення НД, не замінює дублююче HLA-типування за другим, новим зразком; вимоги щодо роздільної здатності та покриття локусів HLA є такими ж, як і для реципієнта;

лабораторні дослідження, що мають бути проведені потенційному донору включають:

визначення групи крові за системою ABO/Rh;

ЗАК з лейкоцитарною формулою та визначенням кількості тромбоцитів;

біохімічний аналіз крові (АЛТ, АСТ, креатинін, білірубін, тощо);

тест на вагітність, так як вагітність є протипоказанням до донорства;

тестування на інфекційні захворювання: CMV, HSV, VZV, HBV, HCV, HIV та сифіліс;

серологічне тестування на токсоплазму;

потенційний донор гемопоетичних стовбурових клітин проходить обстеження щонайменше двічі:

на етапі відбору (скринінгу);

перед допуском до забору гемопоетичних стовбурових клітин;

за запитом ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу методом трансплантації, у разі необхідності можуть бути проведені додаткові дослідження;

9) мобілізація СКПК здійснюється згідно з алгоритмом, наведеним у додатку 5 до цього Стандарту, та за режимами, наведеними у додатку 6 до цього Стандарту;

10) для **аутологічних донорів** мобілізація СКПК здійснюється за схемами, що включають Г-КСФ плюс плериксафор; Г-КСФ плюс циклофосфамід з плериксафором або без нього; гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (далі - ГМ-КСФ) плюс циклофосфамід з плериксафором або без нього; пегфілграстим плюс плериксафор; тільки Г-КСФ; Г-КСФ плюс хворобоспецифічна хіміотерапія з плериксафором або без нього;

мінімальний цільовий вихід для збору СКПК становить $2-5 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг, а цільовий $4-5 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг;

11) філграстим призначають як окремий лікарський засіб або як частину схеми хіміомобілізації протягом 4–5 днів після завершення застосування циклофосфаміду (або іншої терапії, спрямованої на лікування захворювання) у дозі 10 мкг/кг маси тіла на добу щоденно або двічі на добу (розділити дозу) шляхом підшкірної ін'єкції;

12) початок лейкоферезу показаний, коли кількість CD34+ клітин досягається >20 /мкл (на 4–5 день мобілізації);

пегфілграстим вводять у разовій дозі 6 мг шляхом підшкірної ін'єкції у перший день; аферез зазвичай починають на четвертий або п'ятий день після введення фактора росту.

плериксафор, зазвичай, вводять підшкірно за 11 годин до забору гемопоетичних клітин;

якщо вихід CD34+ клітин недостатній ($<2 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг), необхідно розглянути можливість збільшення дози Г-КСФ або зміни схеми введення; якщо лікарський засіб не вводився до забору клітин, рекомендується також додавання плериксафору до Г-КСФ або застосування хіміотерапії з Г-КСФ;

плериксафор рекомендується, коли рівень CD34+ становить <10 /мкл на 4-5 день мобілізації за допомогою одного лише Г-КСФ;

якщо рівень CD34+ все ще становить <10 /мкл у пацієнтів після хіміомобілізації через 12–14 днів рекомендовано плериксафор за умови зростання кількості лейкоцитів;

13) для мобілізації алогенних донорів слід використовувати тільки Г-КСФ; мінімальний цільовий вихід для збору СКПК в алогенних донорів становить $4-5 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг;

філграстим слід вводити у дозі 10 мкг/кг на добу щоденно або двічі на добу (розділені) шляхом підшкірної ін'єкції протягом 4–5 днів; аферез, зазвичай, починають на четвертий або п'ятий день після мобілізації;

якщо кількість CD34+ клітин недостатня ($<4 \times 10^6$ CD34+ клітин/кг), можливе додавання до Г-КСФ плериксафору; забір кісткового мозку є альтернативним варіантом;

мінімальна рекомендована кількість трансплантату визначається відповідно до додатку 7 до цього Стандарту;

14) оскільки етап підтримки ГСК може відбуватися не відразу після аферезу, між забором клітин та ТГСК може пройти понад 24 години, зазвичай, ГСК направляються на криозберігання.

криозберігання проводиться за принципом, як найшвидше після колекції, але не пізніше 72 годин після колекції ГСК;

до моменту криозберігання колект ГСК повинен зберігатися при температурі $+2$ – $+6^{\circ}\text{C}$;

якщо до криозберігання планується більше 24 годин, то загальна концентрація нуклеарних клітин (далі - ТНС) не повинна перевищувати 2×10^8 /мл. Зазвичай максимальна допустима концентрація нуклеарних клітин менше 5×10^8 /мл;

у разі необхідності колект ГСК може бути розведено аутологічною плазмою, альбуміном людини або іншим середовищем для ресуспендування;

для криозберігання використовується диметилсульфоксид в концентрації 5-10% та АСД-А як стабілізатор згортання, в кількості 0,05-0,25 мл на 1 мл колекту ГСК;

охолодження зразків ГСК проводиться у програмному заморозувачі при швидкості заморожування -1°C /хвилину до -135°C ; подальше зберігання та транспортування здійснюється при температурі нижче -135°C , переважно між -150°C та -196°C ;

розморожування проводять швидко, на водяній бані при температурі $+37^{\circ}\text{C}$ саме перед трансплантацією;

трансплантацію проводять протягом 20 хвилин після розморожування;

попереднє відмивання колекту ГСК від ДМСО не рекомендується як рутинна процедура через ризик великої втрати ГСК;

повторне замороження зразків неприпустимо, оскільки така процедура знищує ГСК;

послідовність дій медичного персоналу під час процедури ТГСК, що включає підготовку пацієнта, розмороження, інфузію клітин та моніторинг життєвих показників, наведено у додатку 8 до цього Стандарту;

Бажані:

15) при оцінці стану донора на етапі передтрансплантаційної підготовки за результатами проведених досліджень визначити:

індекс ризику захворювання (далі - ІРЗ) для прогнозування показника загальної виживаності на основі факторів ризику, пов'язаних із захворюванням (<http://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/Statistical/Tools/Pages/DRI.aspx>);

ризик вено-оклюзійної хвороби / синдрому синусоїдальної обструкції (далі - ВОХ/ССО) для прогнозування ризику ВОХ/ССО: (<http://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/Statistical/Tools/Pages/VOD.aspx>);

16) провести оцінку психосоціальних аспектів пацієнта – бажання до лікування відповідно дотримання схем, наявність повного супроводу, психосоціального стану тощо, з подальшим направленням до відповідних фахівців у разі необхідності (психолог, соціальний працівник тощо);

17) провести оцінку стану захворювання (в тому числі цитогенетичне / молекулярне тестування для стратифікації ризику та оцінка мінімальної залишкової хвороби, якщо це можливо);

18) типування HLA проводиться за міжнародними стандартами FACT-JACIE.

Розділ III. Кондиціонування для підготовки ТГСК

1. Положення стандарту медичної допомоги

Кондиціонування проводиться перед ТГСК з метою знищення залишкового пухлинного клону (якщо він є), а також пригнічення власного кісткового мозку пацієнта та створення умов для приживлення донорських ГСК; передбачає застосування хіміотерапії, імунотерапії, іноді у поєднанні з опроміненням.

Об'єм необхідної терапії визначається індивідуально - ініціальними характеристиками захворювання (статус захворювання, імунофенотип, молекулярно-генетичні перебудови) та відповіддю на терапію (швидкістю та повнотою елімінації пухлинного клону), що в сукупності визначає групу ризику пацієнта стосовно прогнозу за основним захворюванням.

Вибір режиму кондиціонування – мієлоаблативний (далі – МА), немієлоаблативний (далі – НМА) або режим кондиціонування зі зниженою інтенсивністю (далі – КЗІ) – це рішення, яке ухвалюється командою трансплантологів під час оцінки стану реципієнта перед трансплантацією або

перегляду результатів тестування стану органів перед трансплантацією, оцінки немічності/геріатричної оцінки або інших оцінок.

2. Обґрунтування

ТГСК передбачає інфузійне введення гемопоетичних клітин після підготовки за допомогою цитотоксичних схем кондиціонування з метою подолання захворювання та відновлення адекватної гемопоетичної та імунної функції.

Для забезпечення приживлення здорових донорських клітин, при алогенній ТГСК з метою знищення злоякісних клітин у кістковому мозку (якщо використовується МА терапія) та імуносупресії реципієнта призначають схеми кондиціонування. При аутологічній ТГСК МА-схеми кондиціонування застосовують для лікування злоякісної пухлини. Після цього з метою відновлення кровотворення та імунної системи проводиться рятівна терапія шляхом інфузії власних клітин пацієнта, які збирають і зберігають перед проведенням високодозової терапії.

Пацієнти, які не мають HLA-сумісного донора, також можуть бути кандидатами на ТГСК від гаплоідентичного або наполовину HLA-сумісного родинного донора. Переваги гаплоідентичної ТГСК включають нижчі витрати на закупівлю і швидку доступність клітинних продуктів, тоді як недоліки включають підвищений ризик відторгнення трансплантату і ХТПГ порівняно з HLA-сумісною ТГСК. Показано, що застосування циклофосфаміду після трансплантації знижує частоту ХТПГ у реципієнтів гаплоідентичної ТГСК. Деякі дослідники також виступають за використання трансплантатів кісткового мозку для гаплоідентичної ТГСК і HLA-несумісної ТГСК від неродинних донорів, щоб знизити ризик виникнення ХТПГ.

Специфічний для трансплантації гемопоетичних клітин індекс коморбідності (далі - ТГК-ІК) прогнозує ризик безрецидивної смертності після трансплантації точніше, ніж вік та функціональний стан, але він не прогнозує ризик рецидиву.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) вибір інтенсивного режиму кондиціонування для алогенної ТГСК насамперед залежить від:

віку пацієнта;

функціонального стану;

ТГК-індекс коморбідності (далі – ТГК-ІК) та інші відповідні супутні захворювання;

типу захворювання;

стану ремісії (зокрема, вимірювана залишкова хвороба);

історії попередньої ТГСК;

2) основні схеми МА, НМА та КЗІ режимів кондиціонування, які зазвичай застосовуються при алогенній трансплантації, наведені у додатку 9 до цього Стандарту;

3) МА-режим кондиціонування спричиняє незворотну (або близьку до незворотної) панцитопенію; необхідна підтримка ГСК для порятунку функції кісткового мозку та запобігання смерті, пов'язаної з аплазією; схеми МА можуть бути кращими для молодих та фізично міцних пацієнтів при таких типах захворювань:

ГЛЛ (перевага надається схемам на основі ТОТ);

ГМЛ;

ХМЛ;

МДС;

4) НМА-режим кондиціонування спричиняє мінімальну цитопенію, і не потребує абсолютної підтримки ГСК;

5) КЗІ є режимом кондиціонування, який не відповідає МА або НМА; режими КЗІ/НМА можуть бути кращими при таких типах захворювання:

лімфоми (НХЛ або ЛХ);

ХЛЛ;

захворювання плазматичних клітин (наприклад, ММ, плазмоклітинна лейкемія);

пацієнти, які отримали попередню аутологічну ТГСК;

пацієнти похилого віку або фізично неспроможні (що стосується також ТГК-ІК);

б) для **аутологічної** ТГСК режими кондиціонування застосовуються за типом захворювання; основні режими кондиціонування, що застосовуються при аутологічній ТГСК, наведені в додатку 10 до цього Стандарту;

7) модифікації дози за масою тіла для лікарських засобів, що зазвичай використовуються в схемах кондиціонування, здійснюється відповідно до додатку 11 до цього Стандарту.

б) з метою запобігання або зменшення токсичних ускладнень режимів кондиціонування слід враховувати такі особливості деяких лікарських засобів:

пацієнтам зі значною легеневою дисфункцією рекомендується дотримуватися обережності при застосуванні високих доз бусульфану, кармустину та високих доз ТОТ;

підвищений ризик синдрому синусоїдальної обструкції був пов'язаний з застосуванням високих доз бусульфану та високих доз тотального опромінення тіла (далі – ТОТ) у пацієнтів з суттєвими порушеннями функції печінки та схеми на основі подвійного алкілятора з інотузумабом озогаміцином або гемтузумабом озогаміцином перед трансплантацією;

комбінація сиролімусу і такролімусу може бути пов'язана з підвищеним ризиком синдрому синусоїдальної обструкції та тромботичної мікроангіопатії, особливо при застосуванні разом з МА режимами;

лікарський засіб тіотепа може виводитися через шкіру і тому необхідний особливий догляд за шкірою (відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу).

Розділ IV. Діагностика та лікування ускладнень, пов'язаних з проведенням ТГСК («Хвороба трансплантат проти господаря»)

1. Положення стандарту медичної допомоги

З метою отримання довгострокових результатів у реципієнтів після аутологічної або алогенної ТГСК заходи з оптимальної підтримки та догляду за пацієнтами мають передбачати: раннє виявлення ознак і симптомів ХТПГ; своєчасну діагностику різних клінічних проявів ХТПГ, включаючи оцінювання ураження органів, моніторинг відповіді на лікування та підтримуючі заходи.

Лікування ХТПГ при легких проявах, що обмежуються одним органом полягає в ретельному спостереженні, місцевому лікуванні або уповільненні зниження дози імуносупресивних засобів. При тяжких проявах або мультиорганному ураженні застосовують системне лікування глюкокортикостероїдами (далі – ГКС); для пацієнтів, у яких відсутня відповідь на початкову стероїдну терапію, може знадобитися додавання засобів другої лінії.

2. Обґрунтування

Посттрансплантаційні ускладнення є поширеними як після алогенної, так і після аутологічної ТГСК і часто спричинені схемою кондиціонування, затримкою імунного відновлення та/або ХТПГ (для алогенної ТГСК і дуже рідко для аутологічної ТГСК). На ризик і тип ускладнень також впливають фактори, пов'язані з пацієнтом, такі як вік, стан здоров'я і супутні захворювання.

Ранні ускладнення (зазвичай виникають **протягом перших 100 днів** після ТГСК) та включають: тривалу цитопенію/затримку приживлення; виникнення інфекцій; у реципієнтів алогенної ТГСК може розвинутися гостра ХТПГ (далі – гХТПГ), при якій лімфоцити донора розпізнають тканини реципієнта як чужорідні, що призводить до імуноопосередкованого пошкодження клітин кількох органів, таких як шкіра, шлунково-кишковий тракт (далі – ШКТ) і печінка; синдром синусоїдальної обструкції (далі – ССО) та інші органні токсичні ефекти, такі як кардіоміопатія або синдром ідіопатичної пневмонії.

Пізні ускладнення (зазвичай виникають **після перших 100 днів** після ТГСК) включають: виникнення інфекції; пізні променеві токсичні ефекти (наприклад, катаракта і гіпотиреоз); у реципієнтів алогенної ТГСК може розвинутися хронічна ХТПГ (далі – хХТПГ) із імуноопосередкованим пошкодженням клітин кількох органів, таких як шкіра, ШКТ і печінка; пізні токсичні ефекти хіміотерапії (наприклад, серцева недостатність); дисфункції органів, вторинні злоякісні новоутворення, зокрема пов'язані з терапією мієлоїдні новоутворення, рак молочної та щитоподібної залоз, меланому і немеланомний рак шкіри, ендокринопатії й безпліддя, серед іншого.

Поширеними причинами БРС після аутологічної ТГСК є органний токсичний ефект, серцево-судинні захворювання й інфекційні ускладнення. Частота випадків ХТПГ зростає в останні роки, в першу чергу через збільшення використання неродинних та/або HLA-несумісних донорів і Г-КСФ-мобілізованих СКПК, серед інших факторів. хХТПГ є основною причиною БРС

після алогенної ТГСК, має значний вплив на якість життя та розвивається протягом першого року після ТГСК у більшості пацієнтів, але може розвиватися і через багато років. ХХТПГ вражає багато органів і характеризується фіброзом і варіабельними клінічними ознаками, схожими з аутоімунними розладами.

Факторами ризику розвитку гХТПГ є: ступінь HLA-сумісності; тип донора; джерело трансплантата. Шкіра, ШКТ і печінка – це три органи, які в першу чергу уражаються при гХТПГ, що характеризується макулопапульозним висипом, симптомами з боку ШКТ, такими як нудота, блювання та діарея, а також білірубінемією. Патологоанатомічне підтвердження гХТПГ має розглядатися, коли це можливо, особливо перед посиленням системної імунної супресії. Хоча біопсія шкіри не є абсолютно чутливою або діагностичною, біопсія ШКТ і печінки зазвичай є діагностичною, і усі біопсії можуть допомогти виключити інші діагностичні міркування.

Приблизно від 40% до 50% пацієнтів з гХТПГ або хХТПГ мають резистентне до ГКС захворювання, яке асоціюється з високим показником смертності. Руксолітиніб є рекомендованим лікарським засобом для пацієнтів зі стероїд-резистентною гХТПГ, який має відповідні показання в інструкції для медичного застосування, затвердженій МОЗ.

Неконтрольована проліферація життєздатних донорських Т-лімфоцитів в імуноскомпроментованому організмі, які є безпосередньою причиною ХТПГ, пов'язаної з трансфузією (далі – ТА-ХТПГ). Саме тому, одним з ключових моментів профілактики ТА-ХТПГ є забезпечення пацієнтів на до- та пост-трансплантаційному періоді опроміненими та лейкоредукованими компонентами крові. Всі клітинні компоненти крові (еритроцити, тромбоцити, гранулоцити) мають бути опромінені перед переливанням (іонізуючим (рентген) опроміненням у дозі 25-50 Гр).

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) діагностичні дослідження/обстеження, які є необхідними при виникненні підозри щодо ХТПГ, проводяться відповідно до алгоритму, наведеному у додатку 12 до цього Стандарту;

2) для виключення причин, не пов'язаних з ХТПГ, за клінічними показаннями можуть призначатись додаткові дослідження:

біопсія ШКТ (езофагогастроуденоскопія, колоноскопія та/або гнучка сигмоїдоскопія); для виключення інфекційної етіології діареї можна провести аналіз калу;

візуалізаційне обстеження для оцінки етіології порушень функціональні печінкові проби (далі – ФПП) (наприклад, ультразвукове дослідження (далі – УЗД) та або/ КТ органів черевної порожнини);

біопсія печінки та / або тестування на вірусну реактивацію можуть бути використані для виключення причин дисфункції печінки, не пов'язаних з ХТПГ; трансюгулярний доступ може бути кращим, особливо за наявності тромбоцитопенії або коагулопатії;

органоспрямована біопсія – для підтвердження діагнозу гХТПГ: біопсія підозрілих ділянок шкіри за наявності шкірного висипу; біопсія нижніх відділів ШКТ при діареї; розглянути можливість проведення біопсії верхніх відділів ШКТ при нудоті/блюванні;

3) у разі підтвердження підозри на гХТПГ необхідно визначити стадію гХТПГ відповідно до додатку 13 до цього Стандарту;

при підозрі на хХТПГ біопсія не є обов'язковою, якщо у пацієнта наявна хоча б одна з діагностичних ознак хХТПГ;

4) лікувальна тактика гХТПГ визначається ступенем захворювання і призначається відповідно до алгоритму, наведеному у додатку 14 до цього Стандарту;

5) для пацієнтів з гХТПГ I ступеня терапією першої лінії є:

продовження (або відновлення) прийому початкового імуносупресивного засобу (засобів) і призначення місцевих ГКС (наприклад, триамцинолон, клобетазол) та/або місцевого такролімусу;

рекомендуються місцеві ГКС середньої й високої ефективності, за винятком обличчя та інтритригінозних ділянок, де слід використовувати гідрокортизон у низькій дозі (щоб уникнути атрофії шкіри, телеангієктазій та акнеподібного висипу);

за потреби можна використовувати антигістамінні лікарські засоби для симптоматичного полегшення свербіжу;

якщо є відповідь на терапію першої лінії, про що свідчить зникнення висипу і супутніх симптомів, то необхідно: зменшити дозу імуносупресивного(их) препарату(ів) настільки, наскільки це клінічно доцільно, а місцеві ГКС можна відмінити;

якщо відсутня відповідь на терапію першої лінії - продовження застосування місцевих ГКС; пацієнтів з прогресуванням та/або симптоматичними висипами (наприклад, свербіж, біль, лущення, зростаюче ураження площі поверхні тіла) слід лікувати відповідно до рекомендацій для гХТПГ II-IV ступеня;

б) для пацієнтів з гХТПГ II-IV ступеня слід відновити, продовжити або посилити терапію початковим імуносупресивним засобом(-ами), з моніторингом або без моніторингу;

стандартним варіантом терапії першої лінії є призначення системних ГКС (\pm місцеві ГКС), якщо вони не протипоказані або не пов'язані з тяжкою непереносимістю;

будесонід сам по собі менш ефективний при лікуванні верхніх відділів ШКТ;

пацієнтам з гХТПГ II ступеня можна призначати 0,5-1 мг/кг/добу метилпреднізолону (або еквівалентну дозу преднізолону);

пацієнтам з більш високим ступенем гХТПГ слід призначати більш високі дози системних ГКС (1-2 мг/кг/добу метилпреднізолону або еквівалент дози преднізолону);

пацієнти, які приймають високі дози ГКС, потребують значної підтримуючої терапії;

сиролімуc розглядають як альтернативу системним ГКС в терапії першої лінії для пацієнтів зі стандартним ризиком гХТПГ, визначеним за клінічними показниками і статусом біомаркерів;

якщо є відповідь на терапію першої лінії (повне зникнення ХТПГ або покращення стану принаймні одного органу без прогресування в інших органах), ГКС слід відмінити настільки, наскільки це клінічно доцільно;

якщо відсутня відповідь на терапію першої лінії, до ГКС додається інший системний засіб (засоби) з поступовою відміною ГКС, якщо це клінічно доцільно; рекомендованими лікарськими засобами (далі – ЛЗ) при стероїд-резистентній гХТПГ є: алемтузумаб; антитимоцитарний глобулін (кінський); базиліксімаб; ведолізумаб; етанерцепт; інфліксимаб; мофетил мікофенолат; руксолітініб; сиролімуc; такролімуc; тоцилізумаб; циклоспорин, а також екстракорпоральний фотофорез;

7) при підозрі на хХТПГ необхідні додаткові обстеження, щоб виключити причини симптомів, що не пов'язані з хХТПГ: інфекції, токсичний вплив ЛЗ, злоякісні новоутворення та інші причини; основні ознаки та симптоми хХТПГ, критерії встановлення діагнозу та класифікацію хХТПГ наведено в додатку 15 до цього Стандарту;

8) лікувальна тактика хХТПГ визначається ступенем захворювання і призначається після оцінки терапевтичної відповіді на лікування ГКС згідно з критеріями, наведених у додатку 16 до цього Стандарту;

9) пацієнтам зі стероїд-резистентною ХТПГ терапія призначається з урахуванням профілю токсичності ЛЗ, наслідків попереднього лікування, взаємодії з іншими ЛЗ; має враховуватись ступінь тяжкості ураження органу та збереження функцій; рекомендовані ЛЗ при стероїд-резистентній гХТПГ наведено у додатку 17 до цього Стандарту, а також екстракорпоральний фотофорез;

10) підтримуюча терапія пацієнтів з ХТПГ має на меті профілактику інфекцій, на фоні ескалації імуносупресивної терапії розпочинають відповідну антимікробну профілактику; лікування інфекцій, пов'язаних з онкологічними захворюваннями; спостереження за реактивацією CMV, особливо у пацієнтів, які є реципієнтами алогенної ТГСК;

11) пацієнтам, які отримують імуносупресивну терапію або мають активну ХТПГ, слід уникати застосування живих вакцин; повторна вакцинація проти COVID-19 рекомендується усім реципієнтам алогенної ТГСК, але не раніше 3-х місяців після проведеної ТГСК;

12) пацієнтам з ХТПГ не рекомендується рутинне застосування профілактичної замісної терапії внутрішньовенного введення імунoglobуліну (далі - IVIG); профілактика IVIG рекомендується у пацієнтів з хХТПГ із рецидивуючими інфекціями синусів та легень;

13) пацієнтам, які приймають високі дози ГКС, розглянути можливість призначення препаратів вітаміну D і кальцію;

пацієнтам, які приймали високі дози ГКС в минулому, рекомендується проводити моніторинг рівня вітаміну D та вимірювати мінеральну щільність кісткової тканини за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA);

розглянути можливість профілактики ХТПГ печінки урсодезоксихолевою кислотою.

14) починаючи з 6-12 місяців після ТГСК усім пацієнтам з ХТПГ необхідно проводити дерматологічне, стоматологічне, офтальмологічне обстеження;

15) пацієнти з гХТПГ шкіри мають бути оглянуті лікарем-дерматологом; їм слід уникати прямих сонячних променів та фотосенсибілізуючих засобів, а також необхідно застосовувати сонцезахисний крем;

16) пацієнтам з ШКТ-формою гХТПГ можливе застосування опіоїдів при сильному болі у животі та діареї; для контролю тяжкості діареї можливе призначення октреотиду до зникнення симптомів або після 7 днів лікування; можливе застосування місцевих ГКС, таких як будесонід;

необхідний контроль дефіциту білка, мікроелементів (наприклад, магнію і цинку) та вітамінів (наприклад, тіаміну, вітамінів B₁₂ і D), за необхідності проводити відповідну корекцію; для пацієнтів зі зміненим психічним статусом слід розглядати моніторинг дефіциту тіаміну;

повне парентеральне харчування слід розглядати у пацієнтів з об'ємною діареєю або поганою переносимістю перорального прийому їжі;

пацієнтам з тривалою діареєю показаний пероральний прийом ферментів підшлункової залози та обстеження стосовно мальабсорбції та можливої атрофії підшлункової залози;

рекомендується консультація лікаря-гастроентролога з приводу ендоскопічного розширення стравоходу у зв'язку з можливим розвитком стравохідних перетинок та стриктур;

17) найбільш поширеним ускладненням хронічної оральної ХТПГ є ксеростомія:

за відсутності протипоказань при тяжкій ксеростомії можна розглянути застосування сіалогенних ЛЗ;

усі пацієнти з підозрою на хронічну оральну ХТПГ мають бути оглянуті лікарем-стоматологом;

за наявності молочниці в ротовій порожнині слід проводити відповідну місцеву протигрибкову терапію;

18) при хронічній очній ХТПГ необхідно здійснювати заходи для зниження сухості, запалення та підвищення вологості поверхні ока;

пацієнт має бути обстежений лікарем-офтальмологом, бажано з досвідом роботи з ХТПГ, та перебувати під його подальшим спостереженням;

19) при хронічній ХТПГ геніталій пацієнти з вульво-вагінальними симптомами мають бути оглянуті лікарем-акушером-гінекологом;

за наявності сечостатевого розладу та/або склеротичних змін необхідне урологічне та дерматологічне обстеження;

у разі проведення диференціальної діагностики постменопаузальних змін у жінок необхідне направлення на консультацію до лікаря-акушера-гінеколога, а також може розглядатися питання початку місцевої естрогенної або системної гормональної терапії комбінованими лікарськими засобами (естрогенами/прогестеронами);

за наявності ліхеноїдних уражень шкіри чи еректильної дисфункції у чоловіків з хХТПГ крайньої плоти та статевого члена пацієнт має бути направлений до лікаря-уролога або лікаря-дерматолога;

20) при хХТПГ нервової системи пацієнтам з міопатією та/або нейропатією, пацієнтам з обмеженим об'ємом рухів внаслідок склеротичних змін шкіри необхідна консультація лікаря-фізіотерапевта;

21) з метою профілактики трансфузійних ускладнень:

реципієнти, які перенесли аутоТГСК, повинні отримувати опромінені клітинні компоненти крові з моменту початку кондиціонування, причому це необхідно переглянути через 6 місяців після трансплантації, до повного відновлення Т-лімфоцитарної ланки;

реципієнти, які перенесли алоТГСК, повинні отримувати опромінені клітинні компоненти крові з моменту кондиціонування та протягом мінімум 12 місяців після трансплантації;

пацієнти з активною ХТПГ або імуносупресією ХТПГ повинні продовжувати отримувати опромінені клітинні компоненти крові;

реципієнти клітинних компонентів, донор яких обраний за HLA-сумісністю;

22) для безпечного трансфузійного супроводу пацієнтів на усіх етапах ТГСК необхідно:

опромінення усіх клітинних компонентів крові (еритроцити, гранулоцити, тромбоцити) для запобігання ТА-РТПГ;

використання лейкофільтрованих (лейкодеплетованих) компонентів крові для зниження ризику HLA-алоімунізації у пацієнтів гематологічного профілю, яким багаторазово проводяться трансфузії, а також для зменшення частоти трансфузійних реакцій, та передачі CMV;

забезпечення ABO, Rh (D) та фенотип-індивідуальної сумісності між донором і реципієнтом;

переливання несумісних за ABO компонентів крові за життєвими показаннями має проводитись згідно з вимогами чинного законодавства.

Розділ V. Екстракорпоральний фотоферез у посттрансплантаційному періоді для пацієнтів із ХТПГ

1. Положення стандарту медичної допомоги

Екстракорпоральний фотоферез (далі – ЕКФ) – це форма імунотерапії, яка включає ex vivo вплив на мононуклеарні клітини, отримані за допомогою аферезу, фотосенсибілізуючого агента та ультрафіолетового А (UVA) опромінення з наступною реінфузією клітин пацієнту.

Після підтвердження необхідності терапії ЕКФ, для кожного пацієнта створюється індивідуальний деталізований план курсу ЕКФ з відповідними режимами введення клітин та аферезів.

Під час проведення ЕКФ має проводитись оцінка ефективності процедури ЕКФ та корегування за необхідності, а також своєчасне виявлення та лікування ускладнень.

2. Обґрунтування

Вважається, що клінічна активність ЕКФ опосередковується імуномодуючими ефектами УФ-світла. Точний механізм, за допомогою якого ЕКФ покращує ХТПГ (гостру чи хронічну), неясний, але може включати нормалізацію популяцій $CD4^+/CD8^+$ лімфоцитів, збільшення кількості $CD3^-/CD56^+$ природних кілерів (ПК) та/або зменшення кількості циркулюючих дендритних клітин.

Наявні дані, що у пацієнтів із стероїд-резистентною гХТПГ II-IV ступеня щотижнева терапія ЕКФ призводить до повного зникнення симптомів гХТПГ у пацієнтів з ураженням шкіри та пацієнтів з ураженням печінки або ШКТ.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) ЕКФ призначається як друга або наступна лінія терапії гострої або хронічної форми ХТПГ, ступінь II-IV; пацієнтам з протипоказаннями до системної імуносупресії або з важкими побічними ефектами від неї;

2) для гХТПХ послідовно виконуються:

1 цикл (дві-три послідовні процедури ЕКФ) на тиждень протягом 4-8 тижнів або до відповіді на терапію ЕКФ;

виконується оцінка ефективності терапії ЕКФ для подальшого коригування терапії за наступними варіантами: індивідуальне коригування частоти процедур до 1-го циклу на 2 тижні протягом 4 тижнів чи довше або продовження курсу в попередньому режимі, або припинення курсу ЕКФ;

далі знову виконується оцінка ефективності терапії ЕКФ в попередньому режимі для подальшого індивідуального коригування частоти процедур до 1-го циклу на 4 тижні тривало або різке припинення;

3) для хХТПХ залежно від проявів або такий самий підхід, як при гХТПХ: один цикл (дві-три послідовні процедури ЕКФ) на тиждень протягом 4 тижнів; далі проводиться оцінка ефективності та можливе коригування частоти процедур: до одного циклу на 2 тижні протягом 4 тижнів або довше з подальшою оцінкою ефективності та можливим коригуванням частоти процедур до одного циклу на 4 тижні тривало, або з можливістю припинення курсу ЕКФ на будь-якому етапі лікування відповідно до критеріїв припинення ЕКФ;

інший варіант процедури передбачає проведення одного циклу на 2 тижні протягом 10-12 тижнів або довше з подальшою оцінкою ефективності та можливим коригуванням частоти процедур до одного циклу на 4 тижні — тривало з можливістю припинення курсу ЕКФ на будь-якому етапі лікування відповідно до критеріїв припинення ЕКФ;

3) критерії оцінки ефективності терапії ЕКФ:

клінічне покращення симптомів ХТПХ, зменшення шкірних висипів, поліпшення функції печінки та шлунково-кишкового тракту згідно з відповідними класифікаціями;

зниження потреби в системних ГКС та інших імуносупресантах;

4) критерії припинення терапії ЕКФ:

досягнення повної або часткової ремісії симптомів ХТПХ (повна, або часткова відповідь на ЕКФ), прояви ХТПХ оцінюються під час кожного візиту пацієнта;

відсутність клінічного покращення після 8–12 тижнів терапії;

розвиток серйозних побічних ефектів, пов'язаних із процедурою;

5) протипоказання до ЕКФ:

абсолютні: вагітність/лактація; афакія; серцево-судинні порушення, неконтрольована гіпотонія, кровотеча; легенева недостатність (інші респіраторні порушення); лихоманка;

відносні: тромбоцитопенія (перед початком аферезу рівень тромбоцитів не менше $30 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити не менше $1 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобін не менше 70 г/л); артеріальна гіпотензія; низький гематокрит; відома гепарин-індукована тромбоцитопенія (якщо використовується гепарин під час аферезу); серцево-судинна недостатність.

Розділ VI. Ведення пацієнтів після ТГСК

1. Положення стандарту медичної допомоги

З метою покращення результатів виживаності після ТГСК має проводитись:

оцінка приживлення трансплантата у встановлені терміни;

моніторинг рецидиву захворювання;

виявлення зниження попереднього рівня химеризму;

інтенсивна підтримуюча терапія до моменту приживлення;

своєчасне виявлення та лікування ускладнень після ТГСК.

2. Обґрунтування

Удосконалення методів ТГСК та підтримуючої терапії призвело до покращення виживаності після ТГСК. Однак, рецидиви захворювання та ускладнення після трансплантації продовжують становити основну загрозу для тих, хто вижив після ТГСК. Рецидиви захворювання частіше трапляються у пацієнтів із запущеною хворобою й у тих, хто отримує схеми кондиціонування НМА. Інтенсивну підтримуючу терапію потрібно проводити усім реципієнтам після трансплантації до моменту приживлення.

Високий ризик рецидивів спостерігається у пацієнтів із пізніми стадіями захворювання та при застосуванні режимів кондиціонування зі зниженою інтенсивністю, що обґрунтовує потребу в обов'язковій інтенсивній підтримуючій терапії усім реципієнтам до приживлення трансплантата.

Для оцінки ефективності проведеної ТГСК застосовуються критерії приживлення, відторгнення трансплантату та його недостатності, поганої

функції трансплантату показників донорського химеризму та інші, визначені Консенсусом Американської Асоціації Трансплантації та Клітинної терапії.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) комплексна оцінка ефективності та своєчасного виявлення ускладнень чи ознак рецидиву проведеної аlogenної ТГСК включає:

приживлення нейтрофілів: критерій «відновлення нейтрофілів» визначено як 3-ри поспіль послідовних дні з абсолютною кількістю нейтрофілів $\geq 500/\text{мл}$ після найнижчого рівня після ТГСК;

приживлення тромбоцитів: критерій «відновлення тромбоцитів» визначено як 3-ри послідовних дні з абсолютною кількістю тромбоцитів 20 000/мкл або вище за відсутності їх переливання протягом 7 днів поспіль;

відторгнення трансплантата проти неспроможності трансплантата: визначено «відторгнення трансплантата» як імуноопосередкований процес, тоді як «неспроможність трансплантата» представляє ширший спектр вірогідних чинників його виникнення, включаючи дозу клітин, базове захворювання, інфекцію, медикаментозну індукованість процесу та імуноопосередковану подію;

недостатність трансплантата (первинна) (відповідно до джерела клітин): стовбурові клітини периферичної крові: визначено «неспроможність трансплантата» як відсутність досягнення рівня нейтрофілів 500/мл на +30 день із супутньою панцитопенією; нестимульований КМ: визначено «неспроможність трансплантата» як відсутність досягнення рівня нейтрофілів 500/мл на +30 день зі супутньою панцитопенією; периферична кров: визначено «неспроможність трансплантата» як відсутність досягнення рівня нейтрофілів 500/мл на день +42 із супутньою панцитопенією;

визначення поняття «погана функція трансплантата» включає: - «погану функцію трансплантату» визначено як залежність від частих трансфузій еритроцитарної маси та/або тромбоцитів; та/або зростання рівня підтримки колонієстимулюючими факторами росту за відсутності інших чинників, таких як рецидив хвороби, ЛЗ чи інфекції;

визначення поняття «вторинна недостатність трансплантата» включає: зниження кровотворної функції (може включати зниження гемоглобіну та/або тромбоцитів, та/або нейтрофілів), що вимагає підтримки компонентами крові або колонієстимулюючими факторами росту після досягнення стандартного визначення приживлення (нейтрофілів і тромбоцитів).

2) донорський химеризм включає:

повний донорський химеризм - $>95\%$ відповідність донору як для мієлоїдної, так і для лімфоїдної ланки гемопоезу;

змішаний або частковий химеризм - 5–95% відповідності донору як для мієлоїдної, так і лімфоїдної ланки гемопоезу;

відсутній химеризм: підтримано існуюче визначення «відсутності химеризму донора» як його відповідність $<5\%$ як для мієлоїдної, так і для лімфоїдної ланки гемопоезу.

3) оцінка вторинної недостатності трансплантата включає:
оцінку гемопоетичної функції (на основі аналізу периферичної крові);
клітинності кісткового мозку та химеризму донора під час аналізу вторинної недостатності трансплантату.

4) вимірювання донорського химеризму:

стандартна практика включає вимірювання за допомогою детекції рівня CD3+ або подібного маркера для лімфоїдних клітин і CD33+ або аналогічно показника для мієлоїдної ланки гемопоезу;

протягом першого року після ало-ТГСК вимірювання донорського химеризму проводиться регулярно на +30, +90 і +180 день та через 1 рік.

Бажані:

рекомендовано вимірювання відсортованих клітин (CD3+ та/або CD33+) для визначення донорського химеризму у пацієнтів, які отримують МА, НМА або КЗІ режими кондиціонування;

рекомендовано регулярне вимірювання відсортованих клітин (CD3+ та/або CD33+) для визначення химеризму донора при використанні трансплантатів з Т-клітиною деплецією (*in vivo* або *ex vivo*);

ведення змішаного донорського химеризму (при злоякісному захворюванні);

відмічається наявність впливу фактичного відсотка донорських клітин на вибір клінічного ведення пацієнта;

розглядається можливість використання фактичного відсотка донорських мієлоїдних і лімфоїдних клітин, показники периферичного аналізу крові та клінічного стану пацієнта для зміни тактики його ведення;

пропонується використання фактичного відсотка змішаного донорського химеризму в певні моменти часу після ало-ТГСК (тобто +30, +90, +180 і +365 день) для вирішення питання щодо зміни тактики ведення пацієнта;

пропонується розглянути необхідність інформування клінічного керівництва при зниженні попереднього рівня химеризму;

пропонується ведення/застосування змішаного донорського химеризму (доброякісні захворювання/синдром недостатності кісткового мозку) (рівень донорського химеризму, який є критерієм для корекції хвороби, залежить від хвороби).

Індикатори якості медичної допомоги

Перелік індикаторів якості медичної допомоги

1. 100-денна виживаність пацієнтів після проведення аlogenної / аутологічної ТГСК.
2. 1-річна виживаність пацієнтів після проведення аlogenної / аутологічної ТГСК.

Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

1. 100-денна виживаність пацієнтів після проведення аlogenної/аутологічної ТГСК.

Зв'язок індикатора із затвердженими клінічними настановами і стандартами медичної допомоги (далі – СМД).

Індикатор ґрунтується на положеннях СМД.

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує як організаційний аспект запровадження сучасних підходів до проведення ТГСК, так і оцінку ранніх результатів ТГСК та якості ведення пацієнтів в посттрансплантаційному періоді.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження СМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація, яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу методом ТГСК, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу методом ТГСК, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від усіх ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу методом ТГСК, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється, як відношення чисельника до знаменника.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, яким проведено ТГСК у звітному періоді та які є живими на + 100-й день після проведення ТГСК. Джерелом інформації є:

форма первинної облікової документації № 003/о «Медична карта стаціонарного хворого № ____», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року №110, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за №661/20974 (у редакції наказу

Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29) (далі – форма № 003/о);

форма первинної облікової документації № 025/о «Медична карта амбулаторного хворого №_», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року №110, зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за №661/20974 (далі – форма № 025/о);

дані Державної інформаційної системи трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (далі – ДІСТГСК).

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, яким проведено ТГСК у звітному періоді. Джерелом інформації є форма № 003/о, форма № 025/о; дані ДІСТГСК.

Значення індикатора розраховується окремо для аутологічної та алгенної ТГСК. Значення індикатора наводиться у відсотках.

2. 1-річна виживаність пацієнтів після проведення аlogenної/аутологічної ТГСК.

Зв'язок індикатора із затвердженими клінічними настановами і стандартами медичної допомоги (далі – СМД).

Індикатор ґрунтується на положеннях СМД.

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора.

Даний індикатор характеризує як організаційний аспект запровадження сучасних підходів до проведення ТГСК, так і оцінку ранніх результатів ТГСК та якості ведення пацієнтів в посттрансплантаційному періоді.

Цільовий (бажаний) рівень значення індикатора на етапі запровадження СМД не визначається заради запобігання викривленню реальної ситуації внаслідок адміністративного тиску.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація, яка має обчислювати індикатор: ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу методом ТГСК, структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу методом ТГСК, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки.

Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від усіх ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу методом ТГСК, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється, як відношення чисельника до знаменника.

Чисельник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, яким проведено ТГСК у звітному періоді та які є живими на + 12 місяців після проведення ТГСК. Джерелом інформації є форма № 003/о, форма № 025/о; дані ДІСТГСК.

Знаменник індикатора складає загальна кількість пацієнтів, яким проведено ТГСК у звітному періоді. Джерелом інформації є форма № 003/о, форма № 025/о; дані ДІСТГСК.

Значення індикатора розраховується окремо для аутологічної та алгенної ТГСК. Значення індикатора наводиться у відсотках.

Перелік літературних джерел і нормативно-правових актів, використаних при розробці стандарту медичної допомоги

1. Електронний документ Клінічна настанова, заснована на доказах «Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин», 2025 року, https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.

2. Закон України «Про застосування трансплантації анатомічних матеріалів людині».

3. Постанова Кабінету Міністрів України від 25 березня 2020 року № 257 «Про затвердження Порядку отримання та надання гемопоетичних стовбурових клітин та обміну інформацією щодо наявних анатомічних матеріалів людини, призначених для трансплантації»

4. Постанова Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2020 року № 1366 «Про затвердження Положення про Єдину державну інформаційну систему трансплантації органів та тканин».

5. Постанова Кабінету Міністрів України від 21 листопада 2023 року № 1228 «Про затвердження Положення про Державну інформаційну систему трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин».

6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 04 травня 2000 року № 96 «Про затвердження нормативно-правових актів з питань трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 05 жовтня 2000 року за № 682/4903.

7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 вересня 2011 року № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 10 жовтня 2011 року за № 1159/19897.

8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974.

9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 липня 2014 року № 527 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я, які надають амбулаторно-поліклінічну допомогу населенню, незалежно від підпорядкування та форми власності», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 13 серпня 2014 року за № 959/25736.

11. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17 червня 2024 року № 1054 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги

«Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями»».

12. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 червня 2025 року № 971 «Про затвердження сімнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

**Директор Департаменту
високотехнологічної медичної
допомоги та інновацій**

Василь СТІЛКА

Додаток 1
до Стандарту медичної допомоги
«Трансплантація гемопоетичних
стовбурових клітин у дорослих та дітей»
(підпункт 4 пункту 3 розділу I)

**Рекомендації щодо організації роботи відділення / центру
трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин**

Стационарне відділення	одномісні палати за типом «чистих» приміщень із можливістю ізоляції
Допоміжні медичні служби	відділення інтенсивної терапії; служба екстренної медичної допомоги; гастроентерологічна та пульмонологічна служба
Амбулаторія	окремі кабінети огляду пацієнтів
Банк крові	цілодобова служба банку крові на місці: визначення групи крові за системою АВО та тест сумісність крові донора та реципієнта, наявність еритроцитів та тромбоцитів для переливання; опромінення та лейкодеплеція компонентів крові
Лабораторія	гематологічна та біохімічна лабораторія; серологічний та вірусологічний скринінг; мікробіологічні дослідження з бактеріальними та грибовими культурами; ПЛР на CMV або визначення антигенемії; визначення рівня циклоспорину/такролімусу*
Лабораторія з можливістю HLA-типування ^a	доступ до лабораторії HLA-типування, яка отримала акредитацію ASHI чи подібної організації
Забір стовбурових клітин	можливість аферезу СКПК; обладнання для забору кісткового мозку та обстеження для сумісних донорів-сиблінгів*
Пункт підготовки стовбурових клітин	визначення кількості CD34 за допомогою автоматизованої проточної цитометрії; холодильник для тимчасового зберігання крові та кісткового мозку (до 72 годин); можливість контрольованої кріоконсервації для заморожування препарату аутологічних стовбурових клітин; ємності для тривалого збереження ГСК при температурі ≤ -140 °C;

	обладнання та досвід для підготовки клітинного препарату з невідповідністю за АВО*
Променева діагностика	рентгенографія, УЗД та КТ в безперешкодній доступності; встановлення центральних венозних катетерів
Забезпечення лікарськими засобами	наявність хіміотерапевтичних лікарських засобів для проведення кондиціонування; наявність лікарських засобів для антимікробної терапії; наявність імуносупресивних лікарських засобів для профілактики та лікування ХТПП*

Примітка:

*для програм алогенної ТГСК.

Додаток 2
до Стандарту медичної допомоги
«Трансплантація гемопоетичних
стовбурових клітин у дорослих та дітей»
(пункт 1 розділу II)

Показання до трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин у дорослих (вік ≥ 18 років)

Рекомендовані категорії:

Стандарт лікування (С);

Стандарт лікування, з наявними клінічними доказами, клінічна опція (КО);

Стандарт лікування, рідкісне показання (Р).

Показання і статус захворювання	Алогенна ТГСК	Аутологічна ТГСК
Гостра мієлоїдна лейкемія		
ПР1, низький ризик	-	КО
ПР1, проміжний ризик	С	КО
ПР1, високий ризик	С	КО
ПР2	С	КО
ПР3+	КО	КО
Відсутність ремісії	КО	-
Гостра промієлоцитарна лейкемія		
ПР1	-	-
ПР2, молекулярна ремісія	КО	С
ПР2, відсутність молекулярної ремісії	С	-
ПР3+	КО	-
Відсутність ремісії	КО	-
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	-
Гостра лімфобластна лейкемія		
ПР1, стандартний ризик	С	КО
ПР1, високий ризик	С	-
ПР2	С	КО
ПР3+	КО	-
Відсутність ремісії	КО	-
Хронічна мієлоїдна лейкемія		
Хронічна фаза 1, чутливість до ТКІ	КО	-
Хронічна фаза 1, рефрактерність до ТКІ	КО	-
Хронічна фаза 2+	С	-
Фаза акселерації	С	-
Фаза бластного кризу	С	-

Мієлодиспластичний синдром		
Низький/проміжний-1 ризик	КО	-
Проміжний-2/високий ризик	С	-
Індуковані терапією ГМЛ/МДС		
ПР1	С	-
Мієлофіброз/ мієлопроліферативні захворювання		
Первинний, низький ризик	КО	-
Первинний, проміжний/високий ризик	КО	-
Вторинний	КО	-
Гіперезинофільні синдроми, рефрактерність	Р	-
Плазмоклітинні порушення		
Множинна мієлома, первинна відповідь	-	С
Множинна мієлома, чутливий рецидив	КО	С
Множинна мієлома, рефрактерність	КО	КО
Плазмоклітинний лейкоз	КО	КО
Первинний амілоїдоз	-	КО
РОEMS-синдром	-	Р
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	КО
Лімфома Ходжкіна		
ПР1 (ПЕТ негативний)	-	-
ПР1 (ПЕТ позитивний)	-	КО
Первинна рефрактерність, чутливість	КО	С
Первинна рефрактерність, рефрактерність	КО	-
Перший рецидив, чутливість	С	С
Перший рецидив, рефрактерність	КО	-
Другий чи послідовний рецидиви	КО	С
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	-
Дифузна В-велико-клітинна лімфома		
ПР1 (ПЕТ негативний)	-	-
ПР1 (ПЕТ позитивний)	-	КО
Первинна рефрактерність, чутливість	КО	С
Первинна рефрактерність, рефрактерність	КО	-

Перший рецидив, чутливість	КО	С
Перший рецидив, рефрактерність	КО	-
Другий чи послідуєчий рецидиви	КО	С
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	-
Фолікулярна лімфома		
ПР1	-	КО
Первинна рефрактерність, чутливість	С	С
Первинна рефрактерність, рефрактерність	С	-
Перший рецидив, чутливість	С	С
Перший рецидив, рефрактерність	С	-
Другий чи послідуєчий рецидиви	С	С
Трансформація високодиференційованої лімфоми	КО	С
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	-
Лімфома зони мантиї		
ПР1/ЧР1	КО	С
Первинна рефрактерність, чутливість	С	С
Первинна рефрактерність, рефрактерність	КО	-
Перший рецидив, чутливість	С	С
Перший рецидив, рефрактерність	КО	-
Другий чи послідуєчий рецидиви	КО	С
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	-
Т-клітинні лімфоми		
ПР1	КО	КО
Первинна рефрактерність, чутливість	КО	С
Первинна рефрактерність, рефрактерність	КО	-
Перший рецидив, чутливість	КО	С
Перший рецидив, рефрактерність	КО	-
Другий чи послідуєчий рецидиви	КО	КО
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	-
Лімфоплазмоцитарна лімфома		
ПР1	-	-
Первинна рефрактерність, чутливість	-	КО
Первинна рефрактерність, рефрактерність	Р	-

Перший рецидив, чутливість	Р	КО
Перший рецидив, рефрактерність	Р	-
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	-
Лімфома Беркітта		
Перша ремісія	КО	КО
Перший чи послідуєчий рецидив, чутливість	КО	КО
Перший чи послідуєчий рецидив, рефрактерність	КО	-
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	-
Шкірна Т-клітинна лімфома		
Рецидив	КО	КО
Рецидив після аутологічної ТГСК	КО	-
Плазмобластна лімфома		
PR1	Р	Р
Рецидив	Р	Р
Хронічна лімфоцитарна лейкемія		
Високий ризик, перша чи послідуєча ремісія	КО	-
Т-клітинний пролімфоцитарний лейкемія	Р	Р
В-клітинний, пролімфоцитарний лейкемія	Р	Р
Трансформація в високодиференційовну лімфому	КО	КО
Солідні пухлини		
Пухлини з герміногенних клітин, рецидив	-	КО
Пухлини з герміногенних клітин, рефрактерність	-	КО
Саркома Евінга, високий ризик	-	КО
Рак молочної залози, ад'ювантний високий ризик	-	-
Рак молочної залози, метастатичний	-	-
Рак нирки, метастатичний	-	-
Не-злоякісні захворювання		
Важка апластична анемія, вперше діагностована	С	-
Важка апластична анемія, рецидив/рефрактерність	С	-
Анемія Фанконі	Р	-
Вроджений дискератоз	Р	-

Серповидно-клітинні захворювання	КО	-
Таласемія	-	-
Гемофагоцитарний синдром, рефрактерний	Р	-
Хвороби тучних клітин (мастоцити)	Р	-
Загальний варіабельний імунodefіцит	Р	-
Синдром Віскотта-Олдрича	Р	-
Хронічна грануломатозна хвороба	Р	-
Розсіяний склероз	-	-
Системна склеродермія	-	-
Ревматоїдний артрит	-	-
Системний червоний вівчак	-	-
Хвороба Крона	-	-
Поліміозити-дерматоміозити	-	-

Показання до трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин у дітей (вік < 18 років)

Показання і статус захворювання	Алогенна ТГСК	Аутологічна ТГСК
Гостра мієлоїдна лейкемія		
ПР1, низький ризик	-	-
ПР1, проміжний ризик	КО	-
ПР1, високий ризик	С	-
ПР2+	С	-
Відсутність ремісії	КО	-
Гостра промієлоцитарна лейкемія, рецидив	Р	Р
Гостра лімфобластна лейкемія		
ПР1, стандартний ризик	-	-
ПР1, високий ризик	С	-
ПР2	С	-
ПР3+	КО	-
Відсутність ремісії	КО	-
Хронічна мієлоїдна лейкемія		
Хронічна фаза	КО	-
Фаза акселерації	КО	-
Фаза бластного кризу	КО	-
Мієлодиспластичний синдром		
Низький ризик	КО	-
Високий ризик	С	-

Ювенільна мієломоноцитарна лейкемія	С	-
Індукований терапією МДС	С	-
Т-клітинна неходжкінська лімфома		
ПР1, стандартний ризик	-	-
ПР1, високий ризик	С	-
ПР2	С	-
ПР3+	КО	-
Відсутність ремісії	КО	-
Лімфобластна В-клітинна неходжкінська лімфома (не-Беркітта)		
ПР1, стандартний ризик	-	-
ПР1, високий ризик	С	-
ПР2	С	-
ПР3+	КО	-
Відсутність ремісії	КО	-
Лімфома Беркітта		
Перша ремісія	КО	КО
Перший чи послідуєчий рецидив, чутливість	КО	КО
Перший чи послідуєчий рецидив, рефрактерність	КО	-
Лімфома Ходжкіна		
ПР1	-	-
Первинна рефрактерність, чутливість	КО	КО
Первинна рефрактерність, рефрактерність	КО	-
Перший рецидив, чутливість	КО	КО
Перший рецидив, рефрактерність	КО	-
Другий чи послідуєчий рецидиви	КО	КО
Анапластична велико-клітинна лімфома		
ПР1	-	-
Первинна рефрактерність, чутливість	КО	КО
Первинна рефрактерність, рефрактерність	КО	-
Перший рецидив, чутливість	КО	КО
Перший рецидив, рефрактерність	КО	-
Другий чи послідуєчий рецидиви	КО	КО

Солідні пухлини		
Пухлини з герміногенних клітин, рецидив	-	КО
Пухлини з герміногенних клітин, рефрактерність	-	КО
Саркома Евінга, високий ризик чи рецидив	-	С
Саркома м'яких тканин	-	-
Нейробластома, високий ризик чи рецидив	-	С
Пухлина Вільмса, рецидив	-	КО
Остеосаркома, високий ризик	-	КО
Медулобластома, високий ризик	-	КО
Інші злоякісні пухлини головного мозку	-	КО
Не-злоякісні захворювання		
Важка апластична анемія, вперше діагностована	С	-
Важка апластична анемія, рецидив/рефрактерність	С	-
Анемія Фанконі	Р	-
Вроджений дискератоз	Р	-
Анемія Даймонда-Блекфена	Р	-
Серповидно-клітинні захворювання	КО	-
Таласемія	С	-
Вроджена амегакаріоцитарна тромбоцитопенія	Р	-
Важкий комбінований імунодефіцит	Р	-
Т-клітинний імунодефіцит, SCID варіант	Р	-
Синдром Віскотта-Олдрича	Р	-
Гемофагоцитарні розлади	Р	-
Лімфопроліферативні розлади	Р	-
Важка вроджена нейтропенія	Р	-
Хронічна гранулематозна хвороба	Р	-
Інші розлади фагоцитпрних клітин	Р	-
ІРЕХ синдром	Р	-
Ювенільний ревматоїдний артрит	-	Р
Системна склеродермія	-	Р
Інші аутоімунні і імунні дизрегуляторні розлади	Р	-

Мукополісахаридози (MPS-I та MPS-VI)	P	-
Інші метаболічні розлади	P	-
Остеопетроз	P	-
Глобійно-клітинна лейкодистрофія (хвороба Краббе)	P	-
Метахроматична лейкодистрофія	P	-
Церебральна Х-зчеплена адренолейкодистрофія	P	-

Примітка: реципієнтам з цирозом печінки та портальною гіпертензією аlogenна ТГСК, як правило, протипоказана.

Додаток 3
до Стандарту медичної допомоги
«Трансплантація гемопоетичних
стовбурових клітин у дорослих та
дітей»
(підпункт 6 пункту 3 розділу II)

Рекомендовані графіки HLA-дослідження для реципієнта.

HLA-дослідження	Реципієнт		
	Час	Зразок	Частота
HLA-типсування високої роздільної здатності	Обов'язково перед початком пошуку	Кров або зішкріб Зішкріб рекомендовано при ГЛЛ, ГМЛ	Повторне типування, якщо не відповідає вимогам методу/роздільній здатності
HLA-типсування для підтвердження ідентичності низької або середньої роздільної здатності	Рекомендовано перед початком пошуку	Кров або зішкріб Зішкріб рекомендовано лише при повторній трансплантації	Повторне типування лише при повторній трансплантації
Дослідження антитіл до HLA SAB (Single Antigen Bead)	Рекомендовано перед початком пошуку	Рекомендовано сироватку	Повторіть скринінг SAB через 2-3 тижні після сенсibilізації

Додаток 4
до Стандарту медичної допомоги
«Трансплантація гемопоетичних
стовбурових клітин у дорослих
та дітей»
(підпункт 8 пункту 3 розділу II)

Алгоритм вибору донора для аллогенної ТГСК

Кроки	Критерії	Коментарі
1. Обстеження реципієнта	а) Висока роздільна здатність: HLA-A/B/C/DRB1/DPB1- мінімально б) Висока роздільна здатність: HLA-A/B/C/DRB1/DRB345/ DQA1/DQB1/DPA1/DPB1- оптимально в) Аналіз профілю HLA- антитіл методом SAB	Повний профіль HLA та антитіл реципієнта може забезпечити швидкий, ефективний і точний пошук донорів.
2. Вибір категорії донорів	а) Родинний донор (РД) б) Неродинний донор (НД) в) Пуповинна кров (одиниця пуповинної крові)	Краще розглядати всі варіанти джерел донорських клітин, що використовуються в центрі трансплантації пацієнта.
3. Пошук донора за пріоритетністю	а) HLA-сумісний здоровий РД б) 8/8 сумісний НД в) 7/8 сумісний НД, гаплоідентичний донор, одиниця пуповинної крові г) $\geq 4/8$ сумісний НД	Характеристики пацієнта, досвід центру трансплантації та результати пошуку (кількість донорів, наявність, логістика) повинні враховуватися разом з важливими характеристиками донора для остаточного вибору.
4. Важливі характеристики донора	а) Молодший вік донора б) Знизити ризики DSA шляхом уникнення донорських джерел, на які націлені DSA, включаючи DRB345, DQA1 та DPA1.	У межах однієї категорії донорів, без ризиків DSA, перевага надається молодшим донорам. Поріг DSA для виключення донорів буде специфічним для пацієнта та трансплантаційного центру. При оцінці DSA для остаточного вибору донора слід враховувати такі фактори, як злоякісне захворювання,

	<p>консолідаційна та кондиціонуюча терапія, результати пошуку донорів та досвід центру трансплантації з десенсибілізації тощо.</p> <p>в) Врахування DPB1¹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Відповідність високоекспресованому алелю DPB1 реципієнта • Уникання недозволених невідповідностей за DPB1 • Мінімізація кількості невідповідностей за алелями DPB1 <p>г) Мінімізація кількості невідповідностей у низькоекспресованих локусах DRB345, DQ і DP.</p>	<p>Врахування відповідності алелям HLA-DPB1, експресії, прийнятних та неприйнятних невідповідностей має бути включене в критерії відбору донорів, коли доступні кілька 8/8 сумісних молодших донорів без ризику DSA. Як пріоритетизувати ці характеристики, буде залежати від результатів пошуку та ризику рецидиву порівняно з ризиком ХТПГ.</p> <p>Перевага надається менше 3 невідповідностям, особливо у 7/8 сумісних донорів.</p>
5. Додаткові дані	<p>а) Серологічний статус CMV донора та реципієнта</p> <ul style="list-style-type: none"> • Алореактивність НК-клітин та KIR² • Сумісність ABO • Стать 	<p>Вплив цих варіабельностей не має консенсусних даних та точок зору.</p>

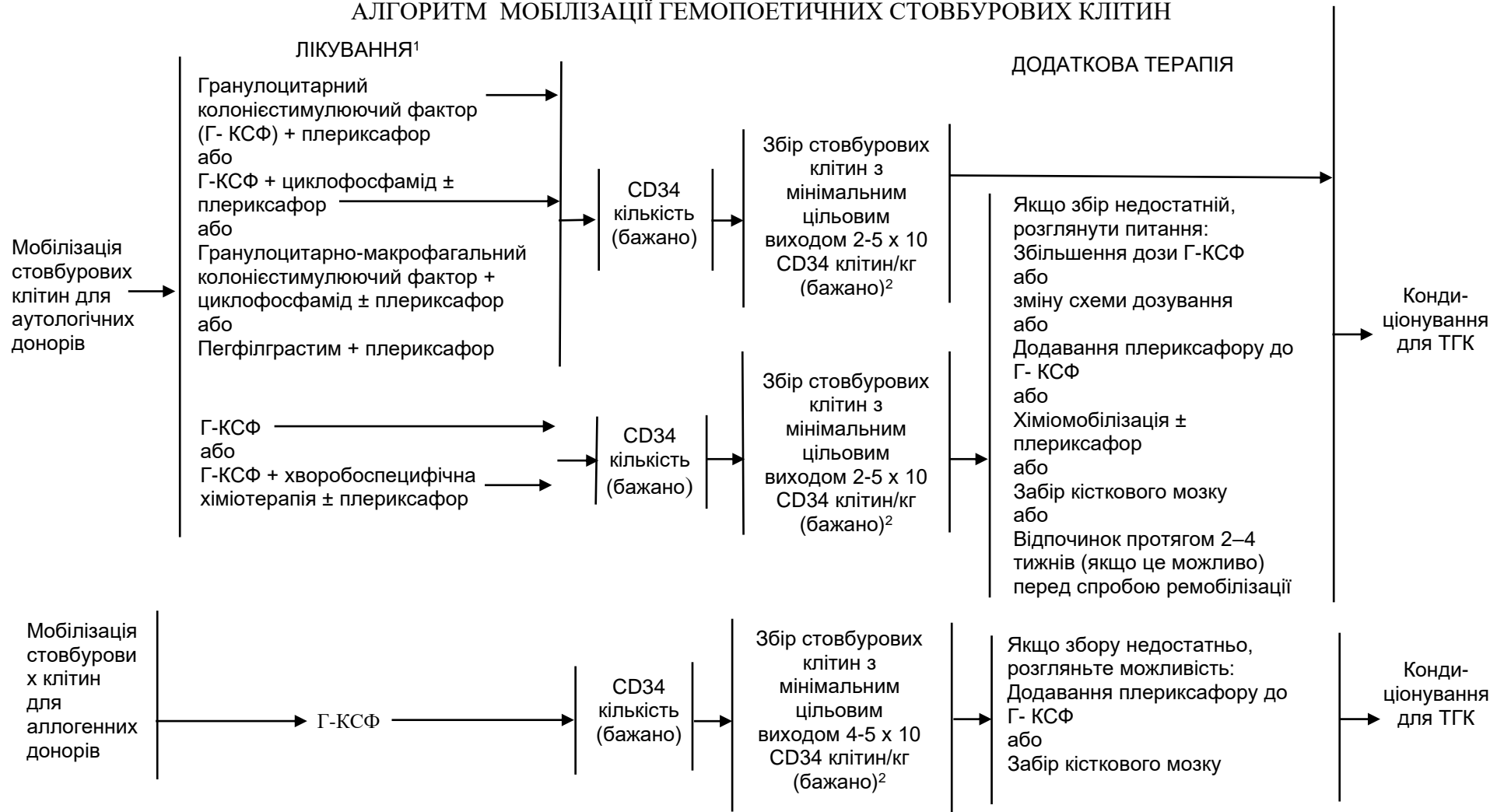
Примітки:

¹ врахування DPB1, представлені в цій таблиці, застосовуються до 8/8 сумісних неспоріднених донорів;

² повідомлялося, що алореактивність НК-клітин та KIR впливають на результат трансплантації, особливо при ГМЛ.

Додаток 5
до Стандарту медичної допомоги «Трансплантація
гемопоетичних стовбурових клітин у дорослих та дітей»
(підпункт 9 пункту 3 розділу II)

АЛГОРИТМ МОБІЛІЗАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН



Примітки:

¹ альтернативні схеми хіміомобілізації зі специфічною для захворювання активністю також є доречними;

² адекватний збір стовбурових клітин залежить від індивідуальних факторів, пов'язаних з пацієнтом і захворюванням. Більш низькі показники можуть бути достатніми, але бажано мати $>2 \times 10^6$ клітин CD34/кг, а цільовий показник — $4-5 \times 10^6$ CD34 клітин/кг. Вихід стовбурових клітин $<2 \times 10^6$ CD34 клітин/кг може призвести до затримки приживлення, тоді як більші дози клітин асоціюються з більш швидким відновленням тромбоцитів і нейтрофілів.

Додаток 6
до Стандарту медичної допомоги
«Трансплантація гемопоетичних
стовбурових клітин у дорослих та дітей»
(підпункт 9 пункту 3 розділу II)

РЕЖИМИ МОБІЛІЗАЦІЇ ГЕМОПОЕТИЧНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Аутологічні донори	Алогенні донори
<p>Філграстим^Г ± Плериксафор</p> <p>Філграстим: 10 мкг/кг маси тіла підшкірно протягом 4–5 днів Продовжувати щодня, доки не буде досягнута мета збору Плериксафор: 0,24 мг/кг фактичної маси тіла підшкірно (макс. 40 мг/добу) за день до аферезу^с</p> <p>Філграстим^Г + Циклофосфамід ± Плериксафор</p> <p>Циклофосфамід: 1500–3000 мг/м² в/в на 1 дозу Філграстим: 10 мкг/кг маси тіла підшкірно Щодня, починаючи через 24 години після прийому циклофосфаміду, до досягнення мети збору. Починайте аферез щонайменше через 4–5 днів після введення циклофосфаміду.^t Плериксафор: 0,24 мг/кг фактичної маси тіла підшкірно (макс. 40 мг/добу) за день до аферезу^с</p> <p>Сарграмостим + Циклофосфамід ± Плериксафор</p> <p>Циклофосфамід: 1500–3000 мг/м² в/в за 1 дозу Сарграмостим: 250 мкг/м²/добу підшкірно Внутрішньовенно протягом 24 годин або підшкірно один раз на добу Щодня, починаючи через 24 години після прийому циклофосфаміду, до досягнення мети збору. Починайте аферез щонайменше через 4–5 днів після введення циклофосфаміду.^t Плериксафор: 0,24 мг/кг фактичної маси тіла підшкірно (макс. 40 мг/добу) за день до аферезу^с</p>	<p>Філграстим^Г</p> <p>10 мкг/кг маси тіла донора підшкірно (або розділити двічі на день) Щодня протягом 4–5 днів Забір на 4 або 5 день</p>

Аутологічні донори

Пегфілграстим^u + Плериксафор

Пегфілграстим: 6 мг підшкірно в 1 день

Периксафор 0,24 мг/кг фактичної маси тіла підшкірно (макс. 40 мг/добу) в 3 день з подальшим аферезом в 4 день

Алогенні донори

Додаток 7
до Стандарту медичної допомоги
«Трансплантація гемопоетичних
стовбурових клітин у дорослих та дітей»
(підпункт 13 пункту 3 розділу II)

Мінімальна рекомендована кількість трансплантату

Джерело ГСК	Тип трансплантації	Кількість клітин
Кістковий мозок	Аутологічна	TNC: $2 \times 10^8/\text{кг}$
	Алогенна	TNC: $23 \times 10^8/\text{кг}$
Периферична кров	Аутологічна	Мінімально: $\text{CD34} > 1 \times 10^6/\text{кг}$ Оптимально: $\text{CD34} > 2 \times 10^6/\text{кг}$
	Алогенна МАК	Мінімально: $\text{CD34} > 2 \times 10^6/\text{кг}$ Оптимально: $\text{CD34} > 4 \times 10^6/\text{кг}$
	Алогенна КЗІ	Мінімально: $\text{CD34} > 2 \times 10^6/\text{кг}$ Оптимально: $\text{CD34} > 4-8 \times 10^6/\text{кг}$

Додаток 8
до Стандарту медичної допомоги
«Трансплантація гемопоетичних
стовбурових клітин у дорослих та
дітей»
(підпункт 14 пункту 3 розділу II)

Послідовність дій медичного персоналу під час проведення ТГСК

1. Кріопакети, із замороженими гемопоетичними стовбуровими клітинами, що знаходяться в ємності із рідким азотом, доставляються в палату, де знаходиться пацієнт.
2. Розмороження гемопоетичних стовбурових клітин відбувається на водяній бані при температурі 37⁰С безпосередньо перед введенням пацієнтові.
3. Пацієнтові вводиться розчин атропіну 0,1% - 1,0 мл внутрішньовенно повільно.
4. Інфузія гемопоетичних стовбурових клітин вводиться внутрішньовенно струменево повільно шприцами по 50,0 мл через центральний внутрішньовенний катетер;
5. Проводиться моніторинг життєво-важливих функцій організму (ЕКГ, частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск) через низьку температуру гемопоетичних стовбурових клітин;
6. Проводиться контроль показників загального аналізу кров, загального аналізу сечі.

Опис процедури ТГСК

1. Перед трансплантацією готується водяна баня з дистильованою водою (температура бані 38⁰С - 40⁰С), зверху баня накривається стерильною пелюшкою;
2. Водяна баня ставиться на медичний стіл застелений стерильною пелюшкою;
3. Проводиться паралельно обробка центрального венозного катетера;
4. Якщо пацієнтові не планується проведення маніпуляцій ввечері або наступного дня, то замінюється система для внутрішньовенних інфузій;
5. Пацієнтові під'єднують електроди від кардіомонітору;
6. Одягається манжетка від апарату для вимірювання артеріального тиску;
7. Пацієнтові проводиться заміна стерильної натільної та постільної білизни.
8. Пацієнтові надягають стерильну маску на обличчя, накривають стерильним простиралом.
9. Пацієнтові проводиться премедикація в такій послідовності:
розчин гідрокортизону - 100мг внутрішньовенно струминно повільно;
розчин дифенгідраміну 1% - 1,0 мл внутрішньовенно струминно повільно;
розчин атропіну 0,1% - 1,0 мл внутрішньовенно повільно;

розчин діазепаму 0,5% - 2,0 мл внутрішньовенно повільно.

10. Накривається стерильний маніпуляційний столик в такій послідовності: стерильна клейонка; стерильне простирadlo; перев'язувальний матеріал; цапки (2 штуки), закріплені на кінцях простирadла.

11. На маніпуляційному столику розміщується ниркоподібний лоток; ножниці; пінцет; краник 3-ходовий; шприци – 20,0 – 1 шт., 50,0 – 1 шт. (кладуть на столик таку ж кількість на кожен кріопакет ГСК, які будуть розкриватися за необхідності); пелюшки – 3 штуки (1 з них – на столик біля пацієнта; 1 – для витирання пакету; 1 – для витирання рук того, хто виймає кріопакет з водяної бані); розчин етанолу 96% - 200,0 мл;

12. Накривається окремо медичний столик, на якому розміщуються розчин перекисю водню 3% (500,0 мл); розчин натрію хлориду 0,9% (250,0 мл); розчин антисептика. шприці 10,0 мл; 20,0 мл; 50,0 мл (кількість залежить від кількості кріопакетів ГСК); стерильні рукавички (по 1-й парі для кожного виконавця та додатково 2 пари про запас); пелюшки – 2-3 штуки.

Медична сестра вилучає кріопакети з контейнеру з рідким азотом, занурює їх у водяну баню для розморожування, допомагає лікарю обробляти кріопакети розчином етанолу. Лікар швидко набирає розморожені ГСК з кріопакету шприцем ємністю 50,0 мл та внутрішньовенно струминно повільно вводить пацієнтові через центральний венозний катетер. За станом пацієнта, під час процедури введення гемопоетичних ствбурових клітин, спостерігає лікар-анестезіолог.

Додаток 9
до Стандарту медичної допомоги
«Трансплантація гемопоетичних
стовбурових клітин у дорослих та дітей»
(підпункт 2 пункту 3 розділу III)

Основні режими кондиціонування для підготовки до ТГСК

МА режими	
Алогенна трансплантація	<p>На основі ТОТ Циклофосфамід + ТОТ Циклофосфамід 60 мг/кг/добу протягом 2 днів^c ТОТ 12–13,2 Гр з фракціонуванням</p> <p>Флударабін + ТОТ Флударабін 30 мг/м²/добу протягом 4 днів ТОТ 12–13,2 Гр з фракціонуванням</p> <p>Етопозид + ТОТ Етопозид 60 мг/кг в 1 дозі ТОТ 12–13,2 Гр з фракціонуванням</p>
	<p>На основі бусульфану Бусульфан + Циклофосфамід Бусульфан 3,2 мг/кг/добу протягом 4 днів Циклофосфамід 60 мг/кг/добу протягом 2 днів^c</p> <p>Флударабін + Бусульфан Бусульфан 3,2 мг/кг/добу (загалом 12,8 мг/кг) протягом 4 днів Флударабін 30–32 мг/м²/добу протягом 4–5 днів</p> <p>Флударабін + Бусульфан + Тіотепа Флударабін 30–40 мг/м²/добу протягом 4 днів АБО 50 мг/м²/добу протягом 3 днів Бусульфан 3,2 мг/кг/добу сумарно протягом 3–4 днів; Тіотепа 5 мг/кг/добу протягом 1–2 днів Бусульфан AUC 4000–5500 (або 3,2 мг/кг/добу) протягом 4 днів</p> <p>На основі треосульфану Флударабін+ Треосульфан Флударабін 30 мг/м²/добу протягом 5 днів Треосульфан 10 г/м² /день протягом 3 днів</p>

Пуповинна кров (ПК)*	<p>На основі ТОТ Флударабін + Циклофосфамід + ТОТ Флударабін 30–45 мг/м²/добу протягом 4 днів; Циклофосфамід 60 мг/кг/добу протягом 2 днів ТОТ 13,2 Гр фракціоновано Флударабін + Тіотепа + ТОТ Флударабін 40 мг/м²/добу протягом 4 днів; Тіотепа 5 мг/кг/добу протягом 2 днів; ТОТ 13,2 Гр фракціоновано</p>	<p>На основі бусульфану Флударабін + Бусульфан + Тіотепа Тіотепа 5 мг/кг/добу протягом 2 днів Бусульфан 3,2 мг/кг/добу протягом 3 днів Флударабін 50 мг/м²/добу протягом 3 днів</p>
НМА режими		
Алогенна трансплантація	<p>На основі ТОТ Флударабін + ТОТ Флударабін 30 мг/м²/добу протягом 3 днів ТОТ 2 Гр</p>	<p>Інші Флударабін + циклофосфамід ± ритуксимаб Флударабін 30 мг/м²/добу протягом 3 днів Циклофосфамід 750 мг/м²/добу протягом 3 днів Ритуксимаб 375 мг/м² в/в за 1 день до трансплантації; та 1000 мг/м² в/в у дні 1, 8 та 15 після трансплантації</p>
Режими КЗІ		
Алогенна трансплантація	<p>Флударабін + Мелфалан Флударабін 20–36 мг/м²/добу протягом 4–5 днів Мелфалан 100–140 мг/м² протягом 1–2 днів¹</p> <p>Флударабін + Бусульфан Флударабін 30 мг/м²/добу протягом 4–5 днів Бусульфан 3,2 мг/кг/добу в/в протягом 2–3 днів АБО 1,6 мг/кг/добу в/в протягом 4 днів²⁷</p>	<p>Флударабін + циклофосфамід + ТОТ Флударабін 30 мг/м²/добу протягом 5 днів АБО 25 мг/м²/добу протягом 6 днів Циклофосфамід 14,5 мг/кг/добу протягом 2 днів ТОТ 2–4 Гр</p> <p>Флударабін + Мелфалан + ТОТ Флударабін 30 мг/м²/добу протягом 5 днів АБО 25 мг/м²/добу протягом 6 днів Мелфалан 100–140 мг/м² протягом 1–2 днів ТОТ 2–4 Гр</p> <p>Флударабін + Мелфалан + Тіотепа Флударабін 40 мг/м²/добу протягом 4 днів Мелфалан 140 мг/м² протягом 1 дня Тіотепа 10 мг/м² протягом 1 дня</p>

	<p>Флударабін + Бусульфан + Тіотепа Тіотепа 5 мг/кг/добу протягом 1 дня Бусульфан 130 мг/м²/добу в/в протягом 2 днів Флударабін 30–40 мг/м²/добу протягом 4 днів</p>
ПК*	<p>Флударабін + Циклофосфамід + Тіотепа + ТОТ Флударабін 150 мг/м² Циклофосфамід 50 мг/кг Тіотепа 10 мг/кг/добу ТОТ 4 Гр</p> <p>Флударабін + Циклофосфамід + ТОТ Флударабін 200 мг/м² Циклофосфамід 50 мг/кг ТОТ 2 Гр</p>
Режими КЗІ без флударабіну	
На основі кладрибіну ¹	<p>Кладрибін + бусульфан + АТГ Кладрибін + бусульфан + ТОТ 2 Гр</p>
На основі циклофосфаміду	Циклофосфамід + ТОТ 5,5 Гр

Примітки:

застосування бусульфану ± ТОТ 2 Гр може бути пов'язане з ризиком невідлого приживлення трансплантату;

ці рекомендації стосуються внутрішньовенного введення бусульфану, яке є кращим шляхом введення через більш сприятливі фармакокінетичні та токсичні профілі;

у разі застосування посттрансплантаційного циклофосфаміду (далі - РТСу) для профілактики ХТПГ ретельно необхідно оцінювати дози циклофосфаміду, що застосовуються для кондиціонування;

пероральний бусульфан може розглядатися в окремих випадках, але він має тенденцію до більшої фармакокінетичної варіабельності і вимагає іншого дозування;

режим циклофосфамід/бусульфан відрізняється від схеми бусульфан/циклофосфамід;

щодо схем КЗІ, то при застосуванні РТСу для профілактики ХТПГ необхідно ретельно оцінювати дози мелфалану та ТОТ.

Додаток 10
до Стандарту медичної допомоги
«Трансплантація гемопоетичних
стовбурових клітин у дорослих та дітей»
(підпункт 6 пункту 3 розділу III)

Режими кондиціонування для підготовки до аутологічної ТГСК в залежності від типу захворювання

Тип захворювання	
НХЛ (без захворювання центральної нервової системи) або ЛХ	ВЕАМ (кармустин + етопозид + цитарабін + мелфалан) ВЕАС (кармустин + етопозид + цитарабін + циклофосфамід) Кармустин + тіотепа Бусульфан + циклофосфамід + етопозид ТЕАМ (тіотепа + етопозид + цитарабін + мелфалан) Бендамустин + етопозид + цитарабін + мелфалан LEAM (ломустин+ +етопозид + цитарабін + мелфалан)
Первинна лімфома центральної нервової системи або НХЛ (із захворюванням центральної нервової системи)	Тіотепа + бусульфан + циклофосфамід Кармустин + тіотепа
Множинна мієлома/плазмоклітинна лейкемія	Мелфалан (200 мг/м ²) Мелфалан (70–140 мг/м ² для окремих пацієнтів)* Мелфалан + бусульфан (високий ризик)
Герміногенні пухлини	Карбоплатин + етопозид
Гостра промієлоцитарна лейкемія	Бусульфан + мелфалан Циклофосфамід + ТОТ Бусульфан + циклофосфамід

Примітки:

* нижчі дози мелфалану можна застосовувати при амілоїдозі, пацієнтам старшого віку, з високим рівнем ТГК-ІК , низьким балом за шкалою Карновського та хронічними захворюваннями нирок.

Додаток 11
до Стандарту медичної допомоги
«Трансплантація гемопоетичних
стовбурових клітин у дорослих та дітей»
(підпункт 7 пункту 3 розділу III)

Рекомендовані дози/модифікації лікарських засобів за масою тіла

Бусульфан	Дорослі: мг/кг дозування: доза заснована на основі 25% скоригованої маси тіла Доза на площу поверхні тіла (далі - ППТ): доза, розрахована на основі загальної маси тіла Педіатрія: доза на основі загальної маси тіла Ризик синдрому синусоїдальної обструкції /венозно-обструктивної хвороби корелює з вищою експозицією бусульфану (вища AUC)
Кармустин	Доза для дорослих на ППТ Загальна маса тіла $\leq 120\%$ ідеальної маси тіла: доза на основі загальної маси тіла Загальна маса тіла $> 120\%$ ідеальної маси тіла: доза: доза заснована на 25 % скоригованої маси тіла Легенева токсичність $> 50\%$ від дози 600 мг/м^2 при застосуванні декількох препаратів. Максимально допустима доза 1200 мг/м^2 в якості одного лікарського засобу з легеневою токсичністю 9,5%
Циклофосфамід	Режим Су200 мг/кг/курс: доза на основі меншої з двох величин: загальної маси тіла або ідеальної маси тіла Режим Су120 мг/кг/курс: дозування може бути або за ідеальною масою тіла, або загальною масою тіла до досягнення $> 120\%$ ідеальної маси тіла, після чого доза розраховується засновуючись на 25 % скоригованої маси тіла*
Цитарабін	Доза для дорослих та дітей на ППТ, на основі загальної маси тіла
Етопозид	Дозування мг/кг: доза заснована на 25 % скоригованій масі тіла* Доза на ППТ: доза, розрахована на основі загальної маси тіла
Флударабін	Доза для дорослих на ППТ на основі загальної маси тіла

Мелфалан	Доза для дорослих на ППТ на основі загальної маси тіла Поправки на вік та функцію нирок не стандартизовані
Тіотеп	Доза для дорослих на ППТ, якщо загальна маса тіла $\leq 120\%$ Загальна маса тіла $\leq 120\%$ ідеальної маси тіла: доза на ППТ на основі загальної маси тіла Загальна маса тіла $> 120\%$ ідеальної маси тіла: доза на ППТ заснована на 40 % скоригованої маси тіла**




Примітки:

* 25% скоригованої маси тіла означає ідеальну масу тіла + 0,25 (загальна маса тіла – ідеальна маса тіла);

** 40% скоригованої маси тіла означає ідеальну масу тіла + 0,4 (загальна маса тіла – ідеальна маса тіла).

Додаток 12
до Стандарту медичної допомоги
«Трансплантація гемопоетичних
стовбурових клітин у дорослих та дітей»
(підпункт 1 пункту 3 розділу IV)

ДІАГНОСТИКА / ОБСТЕЖЕННЯ ПРИ ХТПГ

	ОБСТЕЖЕННЯ	СТУПІНЬ
<p>Підозра на гХТПГ</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ● Додаткові дослідження за клінічними показаннями для виключення причин, не пов'язаних з ХТПГ^{a,b,c} ● Органоспрямована біопсія, за клінічними показаннями, для підтвердження діагнозу гХТПГ <ul style="list-style-type: none"> ➤ Шкірний висип: розгляньте можливість біопсії підозрілих ділянок шкіри ➤ Діарея: біопсія нижніх відділів ШКТ^a ➤ Нудота/блювання: розглянути можливість проведення біопсії верхніх відділів ШКТ^a ➤ Печінкові патології^b: Розгляньте можливість проведення біопсії печінки при підвищеному рівні печінкових ферментів або загального/прямого білірубіну та відсутності ознак гХТПГ у інших випадках^c ● Визначення ступеня гХТПГ 	<p>Ступінь I^d</p> <p>(Легка форма гХТПГ; шкірна стадія 1–2, <50% ППТ тільки небульозний висип)</p> <p>Ступінь II–IV^d</p> <p>(Помірна та тяжка форма гХТПГ)</p>
<p>Підозра на хХТПГ</p> 	<p>Підтвердження хХТПГ^e</p>	<p>Визначення ступеня хХТПГ</p> 

Примітки:

^a біопсія ШКТ (езофагогастродуоденоскопія, колоноскопія та/або гнучка сигмоїдоскопія) за клінічними показаннями для підтвердження діагнозу гХТПГ. Для виключення інфекційної етіології діареї можна провести аналіз калу;

^bрозгляньте можливість проведення візуалізаційного обстеження за клінічними показаннями для оцінки етіології порушень ФПП (наприклад, УЗД та/або КТ черевної порожнини);

^cбіопсія печінки та/або тестування на вірусну реактивацію можуть бути використані для виключення причин дисфункції печінки, не пов'язаних з ХТПГ (наприклад, ВОХ/ССО, інфекція, вплив підготовчого режиму, токсичність лікарських засобів);

^dтрансюгулярний доступ може бути кращим, особливо за наявності тромбоцитопенії або коагулопатії;

^eкритерії класифікації гХТПГ;

^fхоча біопсія може бути виконана для підтвердження хХТПГ, біопсія не завжди можлива і не є обов'язковою, якщо у пацієнта є хоча б одна з діагностичних ознак хХТПГ.

Додаток 13
до Стандарту медичної допомоги
«Трансплантація гемопоетичних
стовбурових клітин у дорослих та дітей»
(підпункт 3 пункту 3 розділу IV)

Стадії та класифікація гХТПГ: модифіковані критерії Глюксберга

Стадія	Шкіра	Поширеність ураження органів	
		Печінка	Тонкий кишківник
1	Висип на <25% шкіри ^a	Білірубін 2–3 мг/дл ^b	Діарея >500 мл/добу ^c або постійна нудота ^d
2	Висип на 25–50% шкіри	Білірубін 3–6 мг/дл	Діарея >1000 мл/добу
3	Висип на >50% шкіри	Білірубін 6–15 мг/дл	Діарея >1500 мл/добу
4	Генералізована еритродермія з бульозними утвореннями	Білірубін >15 мг/дл	Сильний біль у животі з ілеусом або без нього
Ступінь^e			
I	Стадія 1–2	Немає	Немає
II	Стадія 3	Стадія 1	Стадія 1
III	—	Стадія 2–3	Стадія 2–4
IV^f	Стадія 4	Стадія 4	—

Примітки:

^a використовуйте «Правило дев'яти» або таблицю опіків, щоб визначити площу висипу;

^b діапазон наведено для загального білірубіну; знизити на одну стадію, якщо задокументовано додаткову причину підвищеного білірубіну;

^c об'єм діареї стосується дорослих; для педіатричних пацієнтів об'єм діареї слід розраховувати за ППТ; знизити на одну стадію, якщо задокументовано додаткову причину діареї;

^d постійна нудота з гістологічним підтвердженням ХТПГ у шлунку або дванадцятипалій кишці;

^e критерії класифікації подані як мінімальний ступінь залучення органу, необхідний для присвоєння цієї оцінки;

^f ступінь IV може також включати менше ураження органів, але з ризиком погіршенням функціонального стану.

Критерії MAGIC: Стадія гХТПГ органів-мішеней та загальний клінічний ступінь

Стадія	Шкіра (тільки активна еритема)	Печінка (білірубін)	Верхній відділ ШКТ	Нижній відділ ШКТ (кількість випорожнень/день)
0	Відсутність активного (еритематозного) висипу ХТПГ	<2 мг/дл	Відсутність або періодична нудота, блювання чи анорексія	Дорослий: <500 мл/добу або <3 епізоди/добу Дитина: <10 мл/кг/добу або <4 епізоди/добу
1	Макулопапульозний висип <25% ППТ	2–3 мг/дл	Постійна нудота, блювання або анорексія	Дорослий: 500–999 мл/добу або 3–4 введення на добу Дитина: 10–19,9 мл/кг/добу або 4–6 введень на добу
2	Макулопапульозний висип на 25–50% ППТ	3,1–6 мг/дл		Дорослий: 1000–1500 мл/добу або 5–7 введень на добу Дитина: 20–30 мл/кг/добу або 7–10 введень на добу
3	Макулопапульозний висип >50% ППТ	6,1–15 мг/дл		Дорослий: >1500 мл/добу або >7 епізодів/добу Дитина: >30 мл/кг/добу або >10 епізодів/добу
4	Генералізована еритродермія (>50% ППТ) плюс бульозні утворення та десквамація на >5% ППТ	>15 мг/дл		Сильний біль у животі з ілеусом або без нього, або грубі кров'яністі випорожнення (незалежно від об'єму випорожнень)
Ступінь (на основі найбільш важкого ураження органів-мішеней)				
0	Відсутність 1–4 стадії для будь-якого органу.			
I	Ураження шкіри 1–2 стадії без ураження печінки, верхніх відділів ШКТ або нижніх відділів ШКТ.			
II	Висип 3 стадії та/або ураження печінки 1 стадії, та/або верхніх відділів ШКТ 1 стадії, та/або нижніх відділів ШКТ 1 стадії.			
III	Стадія 2–3 ураження печінки та/або нижніх відділів ШКТ 2–3 стадії, шкіри стадії 0–3 та/або верхніх відділів ШКТ стадії 0–1.			
IV	Стадія 4 з ураженням шкіри, печінки або нижніх відділів ШКТ, стадія 0–1 з ураженням верхніх відділів ШКТ.			

Додаток 14
до Стандарту медичної допомоги
«Трансплантація гемопоетичних
стовбурових клітин у дорослих та дітей»
(підпункт 4 пункту 3 розділу IV)

ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ХТПГ (I)

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ^f

гХТПГ I ступеня^d
(шкіра 1–2, <50%
ППТ тільки
небульозний
висип)

Продовжити або розглянути можливість
відновлення прийому оригінального(их)
імуносупресивного(их) ЛЗ

та

Місцеві ГКС^{g,h} до зникнення висипу

Або

Спостерігати, якщо висип
безсимптомний або стабільний

Відповідьⁱ (усунення
симптомів/висипу)

Немає відповідіⁱ

Прогресуючий^d та/або
симптоматичний (тобто
свербіж, біль, лущення,
збільшення ураженої
ППТ)ⁱ

Відміна
імуносупресивних
ЛЗ, якщо це клінічно
доцільно

Продовжити місцеве
застосування ГКС^{g,h}

гХТПГ II–IV ступеня



Примітки:

^a критерії класифікації гХТПГ;

^b рекомендації щодо антибіотикопрофілактики під час імуносупресивної терапії;

^c місцеві ГКС (наприклад, триамцинолон, клобетазол) та/або місцевий такролімус; рекомендуються ЛЗ середньої та високої ефективності, за винятком ЛЗ для обличчя та інтритригінозних ділянок, де можна використовувати гідрокортизон низької ефективності;

^d антигістамінні ЛЗ можуть використовуватися для усунення симптомів (наприклад, свербіж), якщо це необхідно;

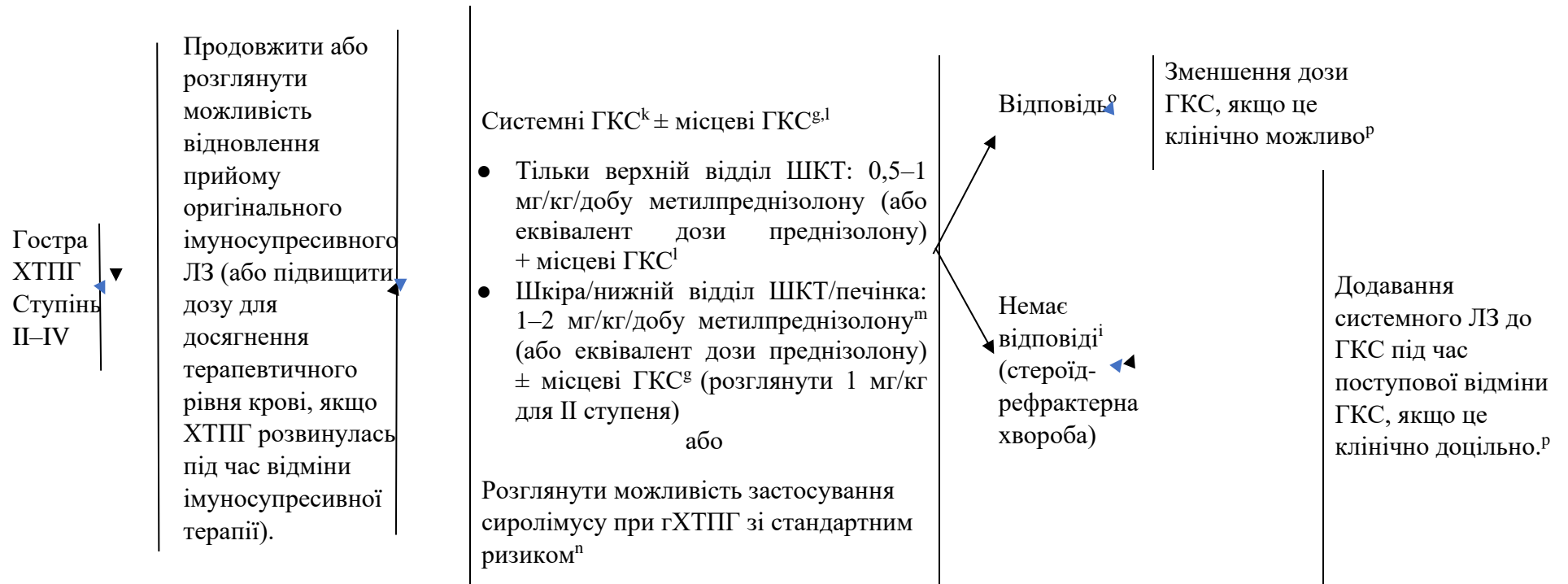
^e визначення/критерії відповіді на стероїди при ХТПГ;

^f вибір терапії при стероїд-рефрактерній ХТПГ має ґрунтуватися на досвіді лікаря, профілі токсичності ЛЗ, ефектах попереднього лікування, взаємодіях ЛЗ, зручності/доступності й переносимості ЛЗ пацієнтом.

ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ ХТПГ (II)

ТЕРАПІЯ ПЕРШОЇ ЛІНІЇ

ДОДАТКОВА ТЕРАПІЯ



Примітки:

^g місцеві ГКС (наприклад, триамцинолон, клобетазол) та/або місцевий такролімус; рекомендуються препарати середньої та високої ефективності, за винятком ЛЗ для обличчя та інтертригінозних ділянок, де можна використовувати гідрокортизон низької ефективності;

ⁱ визначення/критерії відповіді на стероїди при ХТПГ;

^j вибір терапії при стероїд-рефрактерній ХТПГ має ґрунтуватися на досвіді лікаря, профілі токсичності лікарських засобів, ефектах попереднього лікування, взаємодіях лікарських засобів, зручності/доступності й переносимості ЛЗ пацієнтом;

^k додавання інших системних засобів у поєднанні з системними ГКС в якості початкової терапії гХТПГ не повинно проводитися поза контекстом добре спланованого моніторингу;

- ^l початкове лікування системним преднізоном у дозі 0,5 мг/кг/добу у поєднанні з місцевими стероїдами для лікування ШКТ (беклометазон);
- ^m у вигляді комбінованого препарату з будесонідом для лікування симптомів з боку верхніх відділів ШКТ (тобто нудоти, блювання, анорексії) з або без ураження шкіри (<50% ППТ) у пацієнтів з об'ємом випорожнень <1000 мл/добу; будесонід менш ефективний при лікуванні верхніх відділів ШКТ;
- ⁿ збільшення дози метилпреднізолону понад 2 мг/кг/добу не відіграє жодної ролі;
- ^o гХТПГ стандартного ризику, визначена за показниками клінічного ризику та статусом біомаркерів;
- ^p повна ремісія ХТПГ або покращення принаймні в одному органі без прогресування в інших органах;
- ^q за наявності реакції зменшити дозу системних ГКС, щоб зменшити довготривалі побічні ефекти ГКС та ризик інфікування, наскільки це клінічно можливо.
-

Додаток 15
до Стандарту медичної допомоги
«Трансплантація гемопоетичних
стовбурових клітин у дорослих та дітей»
(підпункт 7 пункту 3 розділу IV)

Ознаки та симптоми хронічної ХТПГ^а

Орган	Діагностика (достатньо для встановлення діагнозу хХТПГ)	Характерна особливість^b (спостерігається при х ХТПГ, але недостатньо для встановлення діагнозу)	Інші ознаки для некласифікованих уражень^c	Загальні^d (спостерігається, як при гострій, так і при хХТПГ)
Шкіра	Пойкилодермія Ознаки, схожі з червоним плоским лишаєм Склеротичні ознаки Ознаки, подібні склеродермії Ознаки, схожі зі склерозуючим лишаєм	Депігментація Папульозно-сквамозні ураження	Порушення потовиділення Іхтіоз Кератоз пілоричного епітелію Гіпопігментація Гіперпігментація	Еритема Макулопапульозний висип Свербіж
Нігті		Дистрофія Поздовжні рифлення, розщеплення або крихкість Онїхолізіс Птерігіум нігтя Випадіння нігтів (зазвичай симетричне, вражає більшість нігті)		
Волосся на голові та тілі		Нова поява рубцевої або не рубцевої алопеції волосистої частини голови (після відновлення після хіміопроменевої терапії) Втрата волосся на тілі Скалінг	Витончення волосся на голові, як правило, плямисте, грубе або тьмяне (не пояснюється ендокринними або іншими причинами)	

Орган	Діагностика (достатньо для встановлення діагнозу хХТПГ)	Характерна особливість^b (спостерігається при х ХТПГ, але недостатньо для встановлення діагнозу)	Інші ознаки для некласифікованих уражень^c	Загальні^d (спостерігається, як при гострій, так і при хХТПГ)
			Передчасна сивина	
Рот	Зміни, подібні до червоного плоского лишая	Ксеростомія Мукоцелес Атрофія слизової оболонки Виразки Псевдомембрани		Гінгівіт Мукозит Еритема Біль
Очі		Сухість, слезотеча або біль в очах, що з'явилися нещодавно Рубцевий кон'юнктивіт Кератокон'юнктивіт слизової оболонки Злиті ділянки точкової кератопатії	Фотофобія Периорбітальна гіперпигментація Блефарит (еритема повік з набряком)	
Геніталії	Ознаки, схожі з червоним плоским лишаем Ознаки, схожі зі склерозуючим лишаем Вагінальні рубці або кліторальна/лабірінтова аглютинація Фімоz або рубці чи стеноз уретри/матки	Ерозії Тріщини Виразки		

Орган	Діагностика (достатньо для встановлення діагнозу xХТПГ)	Характерна особливість^b (спостерігається при x ХТПГ, але недостатньо для встановлення діагнозу)	Інші ознаки для некласифікованих уражень^c	Загальні^d (спостерігається, як при гострій, так і при xХТПГ)
ШКТ	Стравохідна сітка Стрикттури або стеноз у верхній або середній третині стравоходу		Екзокринна недостатність підшлункової залози	Анорексія Нудота Блювання Діарея Втрата маси тіла Мальнутриція (немовлята та діти)
Печінка				Загальний білірубін, лужна фосфатаза (ЛФ) >2 × верхня межа норми (ВМН) Аланінамінотрансфераза (АЛТ) >2× ВМН
Легені	Облітеруючий бронхіоліт, діагностований за допомогою біопсії легень СОБе	Повітряна пробка та бронхоектази на КТ грудної клітки	Криптогенна організуюча пневмонія ^f Обструктивні захворювання легень ^f	
М'язи, фасції, суглоби	Фасцит Скутість суглобів або контрактури, спричинені фасцитом або склерозом	Міозит або поліміозит ^g	Набряк М'язові судоми Артралгія або артрит	
Кровотворна та імунна системи			Тромбоцитопенія Еозинофілія Лімфопенія	

Орган	Діагностика (достатньо для встановлення діагнозу хХТПГ)	Характерна особливість^b (спостерігається при х ХТПГ, але недостатньо для встановлення діагнозу)	Інші ознаки для неklasифікованих уражень^c	Загальні^d (спостерігається, як при гострій, так і при хХТПГ)
			Гіпо- або гіпергаммаглобулінемія Аутоантитіла (аутоімунна гемолітична анемія, імунна тромбоцитопенія) Феномен Рейно	
Інші			Перикардіальні або плевральні випоти Асцит Периферична нейропатія Нефротичний синдром Міастенія гравіс Порушення серцевої провідності або кардіоміопатія	

Примітки:

^a застосовано з проєкту NIH (США) з розробки консенсусу щодо критеріїв проведення клінічних випробувань при хХТПГ;

^b у всіх випадках необхідно виключити інфекцію, медикаментозну дію, злоякісну пухлину або інші причини;

^c може бути визнано частиною хронічних проявів ХТПГ, якщо діагноз підтверджено;

^d спільними є ознаки, характерні як для гострої, так і для хронічної ХТПГ;

^f синдром облітеруючого бронхіоліту (далі – СОБ) може бути діагностичною ознакою хХТПГ лише тоді, коли характерні ознаки або симптоми хронічної ХТПГ присутні в іншому органі.

Діагноз СОБ передбачає наявність наступних критеріїв:

- 1) співвідношення об'єм форсованого видиху за першу секунду (далі - ОФВ1)/життєва ємність легень (далі - ЖЄЛ) <0,7 або п'ятий процентиль прогнозу;
- 2) ОФВ1 <75% від прогнозованого зі зниженням на $\geq 10\%$ протягом 2 років; після інгаляції альбутеролу ОФВ1 не повинен бути скоригований до >75% від прогнозованого, а абсолютне зниження скоригованих значень повинно залишатися на рівні $\geq 10\%$ протягом 2 років;
- 3) відсутність інфекції в дихальних шляхах, задокументована за допомогою досліджень, спрямованих на клінічні симптоми, таких як рентгенографія грудної клітки, КТ або мікробіологічні посіви (аспірація з синусів, вірусний скринінг верхніх дихальних шляхів, посів мокротиння, бронхоальвеолярний лаваж);
- 4) одна з 2 підтверджуючих ознак СОБ: докази затримки повітря при експіраторній КТ або потовщення дрібних дихальних шляхів чи бронхоектази при КТ грудної клітки з високою роздільною здатністю; або докази затримки повітря при ДФЛ: залишковий об'єм >120% від прогнозованого або залишковий об'єм/загальна життєва ємність легень підвищені за межами 90% довірчого інтервалу.

Якщо пацієнт вже має діагноз хХТПГ через ураження інших органів, то для документування ураження легень при хХТПГ необхідні лише перші 3 критерії, наведені вище;

^g легеневі ураження, що досліджуються або не класифіковані;

^h для діагностики хронічної ХТПГ необхідна біопсія.

Класифікація органної оцінки хХТПГ та функціонального (фотографічного) діапазону рухів рук та ніг проводиться відповідно до критеріїв, наведених нижче.

Основними (**обов'язковими**) положеннями є:

- 1) на шкірі: вищий з двох балів використовується для розрахунку загальної тяжкості;
- 2) у легенях: ОФВ1 використовується замість клінічного балу для розрахунку загальної тяжкості;
- 3) якщо вся аномалія в органі однозначно пояснюється причиною, що не пов'язана з ХТПГ, цей орган не включається в розрахунок глобального показника тяжкості;
- 4) якщо аномалія в органі зумовлена багатофакторними причинами (ХТПГ плюс інші причини), цей орган буде використаний для розрахунку глобального показника тяжкості незалежно від причин, що сприяли цьому (без зниження балу тяжкості для органу).

КЛАСИФІКАЦІЯ хХТПГ (I)

Органна оцінка хХТПГ ^a	Бал 0	Бал 1	Бал 2	Бал 3
Бал функціонального стану: KPS ECOG (перше коло)	Безсимптомний і повністю активний (ECOG 0; KPS 100%)	Симптоматичний, повністю амбулаторний, обмежений лише у фізичному навантаженні (ECOG 1, KPS 80–90%)	Симптоматичний, амбулаторний, здатний до самообслуговування, >50% часу неспанння поза ліжком (ECOG 2, KPS 60–70%)	Симптоматичний, обмежене самообслуговування, >50% часу неспанння в ліжку (ECOG 3–4, KPS <60%)
Шкіра^b				
Бал% ППТ: _ <u>Ознаки ХТПГ, які оцінюються за ППТ (позначте всі пункти, що стосуються):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Макулопапульозний висип/еритема ○ Ліхеніфікація шкірного покриву ○ Склеротичні ознаки ○ Папульозно-сквамозні ураження або іхтіоз ○ ХТПГ, подібна до кератозу пілоричного епітелію 	Без впливу на ППТ	1–18% ППТ	19–50% ППТ	>50% ППТ
Ознаки на шкірі Бал: _	Відсутність склеротичних ознак		Поверхневі склеротичні ознаки «не сховані» (може щипатися)	<u>Перевірте всі пункти:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Глибокі склеротичні ознаки ○ «Схований» (не може щипатися) ○ Порушена мобільність ○ Виразка

Органна оцінка хХТПГ ^а	Бал 0	Бал 1	Бал 2	Бал 3
<u>Інші ознаки ХТПГ шкіри, які НЕ оцінюються за ППТ (позначте всі пункти, що стосуються):</u>				
<ul style="list-style-type: none"> ○ Гіперпигментація ○ Гіпопигментація ○ Пойкилодермія ○ Сильний або генералізований свербіж ○ Ураження волосся ○ Ураження нігтів ○ Патологія присутня, але пояснюється повністю задокументованою причиною, що не пов'язана з ХТПГ (вказіть): 				
Рот				
Присутні ознаки червоного плоского лишая: <ul style="list-style-type: none"> ○ Так ○ Ні 	Симптоми відсутні	Легкі симптоми з ознаками захворювання, але без суттєвого обмеження прийому їжі	Помірні симптоми з ознаками захворювання з частковим обмеженням прийому їжі	Тяжкі симптоми з ознаками захворювання при обстеженні зі значним обмеженням прийому їжі
○ Патологія присутня, але пояснюється повністю задокументованою причиною, що не пов'язана з ХТПГ (вказіть):				
Очі				
Сухий кератокон'юнктивіт (СКК), підтверджений офтальмологом <ul style="list-style-type: none"> ○ Так ○ Ні ○ Не досліджено 	Симптоми відсутні	Легкі симптоми сухості очей, які не впливають на повсякденну діяльність (потреба у застосуванні зволожуючих очних крапель ≤ 3 разів на день)	Помірні симптоми сухості очей, що частково впливають на повсякденну діяльність (потреба у застосуванні зволожуючих очних крапель >3 разів на день або обтураторів слезових точок), БЕЗ нового погіршення зору внаслідок сухого кератокон'юнктивіту	Тяжкі симптоми сухості очей, що суттєво впливають на повсякденну діяльність (спеціальні окуляри для полегшення болю) АБО непрацездатність через очні симптоми АБО втрата зору через сухий кератокон'юнктивіт

Органна оцінка хХТПГ ^a	Бал 0	Бал 1	Бал 2	Бал 3
○ Патологія присутня, але пояснюється повністю задокументованою причиною, що не пов'язана з ХТПГ (вказіть):				
ШКТ				
Перевірте всі пункти: ○ Стравохідний рельєф/проксимальна стриктура або кільце ○ Дисфагія ○ Анорексія ○ Нудота ○ Блювання ○ Діарея ○ Втрата маси тіла $\geq 5\%$ ○ Мальнутриція	Симптоми відсутні	Симптоми без значної втрати маси тіла ^c ($< 5\%$)	Симптоми, пов'язані з легкою або помірною втратою маси тіла ^c (5–15%) АБО помірною діареєю без значного впливу на повсякденне життя	Симптоми, пов'язані зі значною втратою маси тіла ^c ($> 15\%$) вимагає прийому харчових добавок для покриття усіх потреб у калоріях або розширення страволходу, або важка діарея зі значним впливом на повсякденне життя
○ Патологія присутня, але пояснюється повністю задокументованою причиною, що не пов'язана з ХТПГ (вказіть):				
Печінка				
	Нормальний загальний білірубін та АЛТ або АСТ $< 3x$ ВМН	Нормальний загальний білірубін з АЛТ $\geq 3-5 x$ ВМН або АСТ $\geq 3x$ ВМН	Підвищений загальний білірубін, але ≤ 3 мг/дл або АЛТ $> 5x$ ВМН	Підвищений загальний білірубін > 3 мг/дл
○ Патологія присутня, але пояснюється повністю задокументованою причиною, що не пов'язана з ХТПГ (вказіть):				
Легені^d				
Бал симптомів:	Симптоми відсутні	Легкі симптоми (задишка після підйому на один проліт сходинок)	Помірні симптоми (задишка після ходьби по рівній місцевості)	Тяжкі симптоми (задишка у стані спокою; потребує O ₂)
Бал легень % ОФВ1 Тести функції легень: Не виконано	ОФВ1 ≥ 80	ОФВ1 60–79%	ОФВ1 40–59%	ОФВ1 ≤ 39
○ Патологія присутня, але пояснюється повністю задокументованою причиною, що не пов'язана з ХТПГ (вказіть):				
Суглоби та фасції				

Органна оцінка хХТПГ ^a	Бал 0	Бал 1	Бал 2	Бал 3
Бал за шкалою фотографічного діапазону руху (Ф-ДР) Плече (1–7): _ Лікоть (1–7): _ Зап'ястя/палець (1–7): ____ Щиколотка (1–4): __	Симптоми відсутні	Легка скутість рук або ніг, нормальна або легка обмеженість діапазону рухів (ДР) ТА не впливає на повсякденну діяльність	Скутість рук або ніг або контрактури суглобів, еритема, яка вважається наслідком фасциту, помірне зниження ДР ТА легке або помірне обмеження повсякденну діяльність	Контрактури зі значним зниженням ДР ТА значним обмеженням повсякденну діяльність (не може зав'язати шнурки, застібнути гудзик)
○ Патологія присутня, але пояснюється повністю задокументованою причиною, що не пов'язана з ХТПГ (вказіть: застібання сорочки, самостійне одягання тощо).				
Статевий тракт^e				
○ Не досліджено Наразі живе статевим життям: ○ Так ○ Ні	Немає ознак	Легкі ознаки ^c та жінки з дискомфортом під час обстеження або без нього	Помірні ознаки ^c і можуть бути симптоми, що викликають дискомфорт під час обстеження	Тяжкі ознаки ^c з симптомами або без них
○ Патологія присутня, але пояснюється повністю задокументованою причиною, що не пов'язана з ХТПГ (вказіть):				

Примітки:

^a застосовано з проєкту NIH (США) з розробки консенсусу щодо критеріїв проведення клінічних випробувань при хХТПГ;

^b при оцінці шкірних покривів слід використовувати як відсоток ППТ з ознаками захворювання, так і шкалу шкірних ознак; якщо існує розбіжність між відсотковим співвідношенням балу ППТ та балом шкірних ознак, АБО якщо наявні поверхневі склеротичні ознаки (бал 2), але є порушення рухливості або виразки (бал 3), для остаточної оцінки шкіри слід використовувати вищий рівень;

^c зменшення маси тіла протягом 3 місяців;

^d оцінку стану легень слід проводити, використовуючи як симптоми, так і показники ОФВ1, якщо це можливо; показник ОФВ1 слід використовувати в остаточній оцінці стану легень, якщо є розбіжності між симптомами та показниками ОФВ1;

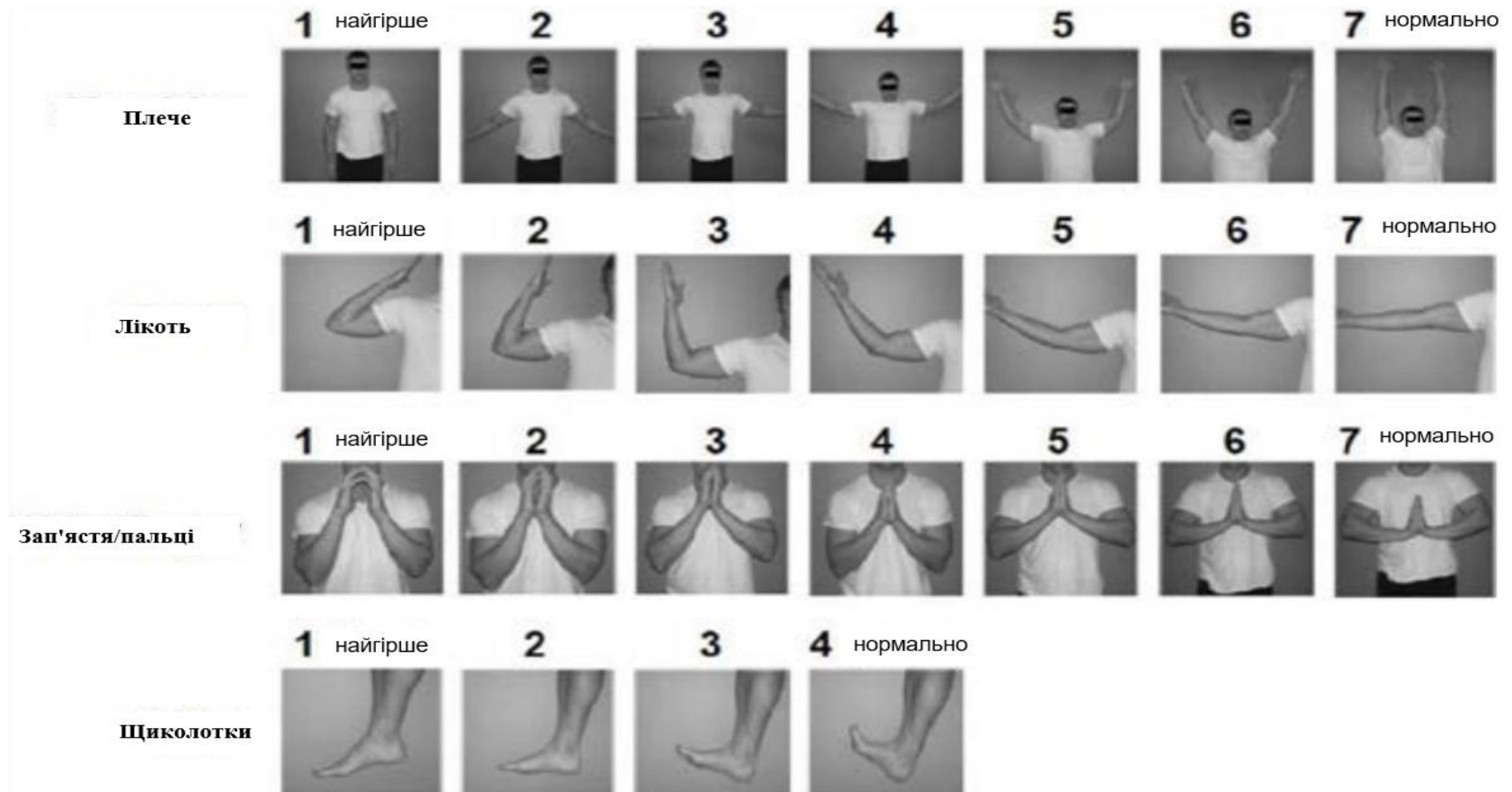
^e для раннього виявлення хХТПГ та повної оцінки стану здоров'я необхідне ретельне спостереження.

КЛАСИФІКАЦІЯ хХТПГ (II)

Органна оцінка хронічної ХТПГ^a	
Інші показники, клінічні ознаки або ускладнення, пов'язані з хронічною ХТПГ (позначте всі, що стосуються, і присвойте бал за ступенем тяжкості (0–3) на основі функціонального впливу, де це можливо, відсутність – 0, легка – 1, помірна – 2, тяжка – 3)	
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Асцит (серозит) _____ <input type="radio"/> Випіт в перикард _____ <input type="radio"/> Плевральний випіт _____ <input type="radio"/> Нефротичний синдром _____ <input type="radio"/> Міастенія _____ <input type="radio"/> Периферична нейропатія _____ 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Поліміозит _____ <input type="radio"/> Втрата маси тіла >5% без симптомів з боку ШКТ _____ <input type="radio"/> Еозинофілія >500/мкл _____ <input type="radio"/> Тромбоцити <100000/мкл _____ <input type="radio"/> Інші (вказати): _____
Загальний ступінь тяжкості ХТПГ	
Думка експерта: <input type="radio"/> Немає ХТПГ <input type="radio"/> Легка <input type="radio"/> Помірна <input type="radio"/> Тяжка	

Глобальна тяжкість за НІЗ хронічної ХТПГ^a		
<u>Легка хронічна ХТПГ</u> 1 або 2 органи уражені, не більше ніж 1 бал <i>плюс</i> Бал легень 0	<u>Помірна хронічна ХТПГ</u> Три або більше органів уражені, не більше ніж 1 бал АБО Щонайменше 1 орган (не легені) з балом 2 АБО Бал легень 1	<u>Тяжка хронічна ХТПГ</u> Щонайменше 1 орган з балом 3 АБО Бал легень 2 або 3
Основні положення: <ol style="list-style-type: none"> 1. На шкірі: вищий з двох балів використовується для розрахунку загальної тяжкості. 2. У легенях: ОФВ1 використовується замість клінічного балу для розрахунку загальної тяжкості. 3. Якщо вся аномалія в органі однозначно пояснюється причиною, що не пов'язана з ХТПГ, цей орган не включається в розрахунок глобального показника тяжкості. 4. Якщо аномалія в органі зумовлена багатofакторними причинами (ХТПГ плюс інші причини), цей орган буде використаний для розрахунку глобального показника тяжкості незалежно від причин, що сприяли цьому (без зниження балу тяжкості для органу). 		

Шкала фотографічного діапазону рухів (ФД-Р)



Додаток 16
до Стандарту медичної допомоги
«Трансплантація гемопоетичних стовбурових
клітин у дорослих та дітей»
(підпункт 8 пункту 3 розділу IV)

ВИЗНАЧЕННЯ / КРИТЕРІЇ ВІДПОВІДІ НА ЛІКУВАННЯ ГКС ПРИ ХТПГ

Орган	Повна відповідь	Часткова відповідь	Прогресування
Шкіра	Бал 0 НІЗ шкіри після попереднього ураження	Зменшення балу НІЗ шкіри на 1 або більше пунктів	Збільшення балу НІЗ шкіри на 1 або більше пунктів крім від 0 до 1
Очі	Бал 0 НІЗ очей після попереднього ураження	Зниження балу НІЗ очей на 1 або більше пунктів	Збільшення балу НІЗ очей на 1 або більше пунктів, крім від 0 до 1
Рот	Бал 0 за модифікованою шкалою НІЗ слизової оболонки порожнини рота після попереднього ураження	Зменшення балу за модифікованою шкалою НІЗ слизової оболонки порожнини рота на 2 або більше пунктів	Збільшення балу за модифікованою шкалою НІЗ слизової оболонки порожнини рота на 2 або більше пунктів
Стравохід	Бал 0 НІЗ стравоходу після попереднього ураження	Зменшення балу НІЗ стравоходу на 1 або більше пунктів	Збільшення балу НІЗ стравоходу на 1 або більше пунктів, крім від 0 до 1
Верхній відділ ШКТ	Бал 0 НІЗ верхнього відділу ШКТ після попереднього ураження	Зменшення балу НІЗ верхнього відділу ШКТ на 1 або більше пунктів	Збільшення балу НІЗ верхнього відділу ШКТ на 1 або більше балів, крім від 0 до 1
Нижні відділи ШКТ	Бал 0 НІЗ нижнього відділу ШКТ після попереднього ураження	Зменшення балу НІЗ нижнього відділу ШКТ на 1 або більше пунктів	Збільшення балу НІЗ на 1 або більше пунктів, крім від 0 до 1
Печінка	Нормальний рівень АЛТ, лужної фосфатази та загального білірубину після попереднього підвищення одного або декількох з цих показників	Зменшення на 50%	Збільшення на 2х ВМН

Орган	Повна відповідь	Часткова відповідь	Прогресування
Легені	Нормальний ОФВ1 (%) після попереднього залучення Якщо ДФЛ недоступні, бал 0 НІЗ легеневих симптомів після попереднього ураження	Збільшення на 10% прогнозованого абсолютного значення ОФВ1 (%) Якщо ДФЛ недоступні, зменшення балу НІЗ легеневих симптомів на 1 або більше пунктів	Зменшення на 10% прогнозованого абсолютного значення ОФВ1 (%) Якщо ДФЛ недоступні, збільшення балу НІЗ легеневих симптомів на 1 або більше балів, крім від 0 до 1
Суглоби та фасції	Бал 25 за шкалою НІЗ суглобів/фасцій та шкалою Ф-ДР після попереднього залучення принаймні за одним вимірюванням	Зменшення балу за шкалою НІЗ суглобів/фасцій на 1 або більше пунктів або збільшення балу за шкалою Ф-ДР на 1 пункт для будь-якої ділянки	Збільшення балу за шкалою НІЗ суглобів/фасцій на 1 або більше пунктів або зменшення балу за шкалою Ф-ДР на 1 пункт для будь-якої ділянки
Глобально	Загальна оцінка тяжкості клінічного стану 0	Загальна оцінка тяжкості клінічного стану знижується на 2 або більше балів за шкалою від 0 до 10	Загальна оцінка тяжкості клінічного стану зростає на 2 або більше балів за шкалою від 0 до 10

Додаток 17
до Стандарту медичної допомоги
«Трансплантація гемопоетичних стовбурових
клітин у дорослих та дітей»
(підпункт 9 пункту 3 розділу IV)

Рекомендовані системні лікарські засоби для стероїд-рефрактерної ХТПГ

Гостра ХТПГ	Хронічна ХТПГ
<p><u>Лікарські засоби 1 категорії</u> Руксолітиніб</p> <p><u>Альтернативні ЛЗ</u> Алемтузумаб АТГ Базиліксимаб Такролімус, циклоспорин Етанерцепт Екстракорпоральний фотоферез (ЕКФ) Інфліксимаб Сиролімус Мофетилу мікофенолат Тоцилізумаб Ведолізумаб</p>	<p><u>Лікарські засоби 1 категорії</u> Руксолітиніб (категорія 1) Ібрутиніб</p> <p><u>Альтернативні ЛЗ</u> Алемтузумаб Такролімус, циклоспорин Етанерцепт Екстракорпоральний фотоферез (ЕКФ) Гідроксихлорохін Іматиніб Низькі дози метотрексату Сиролімус Мофетилу мікофенолат Ритуксимаб</p>