

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	телефон (495) 937-50-24, факс (495) 664-70-90 info@fnkc.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническое внедрение алгоритма диагностики и лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 60 пациентов, в том числе: в 2016 г. – 20 пациентов, в 2017 г. – 20 пациентов, в 2018 г. – 20 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 38 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 3 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации



Генеральный директор Румянцев А.Г.
(должность, ф.и.о., подпись)

"1" марта 2016 г.

Согласие

на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте
Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет»

Авторы протокола клинической апробации метода «Клиническое внедрение алгоритма диагностики и лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей», представленного ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, согласны на опубликование данного протокола на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор,
академик РАН, профессор



А.Г. Румянцев

**Протокол клинической апробации
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации
«Клиническое внедрение алгоритма диагностики и лечения хронической
реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной
трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей»**

70

Идентификационный № _____
Дата «1» марта 2016 г.

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод). Клиническое внедрение алгоритма диагностики и лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической апробации). ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Адрес: 117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации.

1. Румянцев Александр Григорьевич, генеральный директор.
2. Масчан Алексей Александрович, заместитель генерального директора, директор института гематологии, иммунологии и клеточных технологий.
3. Масчан Михаил Александрович, заместитель директора института гематологии, иммунологии и клеточных технологий.
4. Балашов Дмитрий Николаевич, заведующий отделением ТГСК № 2.
5. Шелихова Лариса Николаевна, заведующая отделением ТГСК № 1.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) широко применяется в настоящее время для лечения множества гематологических и иммунологических заболеваний, коррекции врожденных нарушений обмена веществ. Число пациентов, успешно получивших аллогенную ТГСК, неуклонно возрастает. Тем не менее элиминация основного заболевания не избавляет от поздних эффектов аллогенных ТГСК. Среди множества поздних осложнений (возникающих условно после 100-го дня от момента ТГСК) наиболее тяжелым и потенциально фатальным является хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ). хрРТПХ – мультисистемное алло- и аутоиммунное заболевание,

характеризующееся иммунной дисрегуляцией, иммунодефицитом, поражением и нарушением функции органов и сниженной общей выживаемостью (ОВ). Пятилетняя ОВ пациентов с хрРТПХ составляет 40 %. Встречаемость хрРТПХ варьирует от 25 до 80 % в зависимости от вида трансплантации. В среднем 15 % пациентов получают иммуносупрессию более 7 лет после ТГСК.

Диагноз хрРТПХ требует наличия минимум одной диагностической манифестации либо одного отличительного проявления с подтверждением биопсией, лабораторными тестами или рентгенологическим исследованием (табл. 1). Множественные нарушения со стороны органов и систем требуют тщательного наблюдения за пациентами после ТГСК, регулярного мониторинга, комплексной оценки каждого больного различными специалистами. Это возможно только с использованием мультидисциплинарного подхода, который планируется применить в качестве основы данного апробационного метода. Будет проводиться корреляционный анализ степени выраженности поздних осложнений после ТГСК с характеристиками инициальной клинической картины основного заболевания, а также особенностями ТГСК (кондиционирование, ранние осложнения и проч.). По результатам комплексного анализа запланировано разработать и осуществить индивидуальную программу реабилитации для каждого пациента, включая восстановление физического и психического здоровья, когнитивной и эмоциональной сфер.

5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты. В последние десятилетия все чаще проводятся альтернативные ТГСК – от неродственных доноров при отсутствии HLA-совместимых сиблингов, что повышает вероятную частоту развития хрРТПХ с 20 % (при родственных совместимых ТГСК) до 80 %, гаплоидентичные ТГСК от одного из родителей при неэффективном поиске неродственного донора, стремительно совершенствуются технологии – активно используется осуществление ТГСК с Т- и В-клеточной деплецией трансплантата (например, TCR- α/β -деплеция), адоптивная клеточная терапия. Любая ТГСК – это серьезное вмешательство, показания к которому должны быть строго определены. Последствия проведения высокодозной химиотерапии, возникающие в результате токсические эффекты, длительный иммунодефицит, алло- и аутоиммунные реакции, нарушения развития костной ткани, дисфункция эндокринной системы являются неполным перечнем осложнений ТГСК, требующих тщательного наблюдения специалистами, ранней диагностики и адекватного лечения. РТПХ – главный барьер для успешного выполнения ТГСК от неродственных и частично совместимых (гаплоидентичных) родственных доноров. Несмотря на удаление из трансплантата Т-лимфоцитов (наиболее эффективный метод профилактики РТПХ), проблема РТПХ остается по-прежнему крайне актуальной. При развитии хрРТПХ пациенты вынуждены подвергаться длительной и/или многократной госпитализации, лечение

продолжается несколько лет, требуя колоссальных медицинских, человеческих и финансовых затрат. Известна корреляция между временем обнаружения позднего осложнения и эффективностью его терапии. Поэтому так актуально и важно проведение регулярного динамического мониторинга состояния детей после ТГСК в целях как можно более раннего выявления признаков хрРТПХ и определения тактики лечения и реабилитации. В отношении лечения хрРТПХ своевременная диагностика и быстрое начало терапии играют решающую роль. Вовремя начатая терапия позволяет значительно сократить финансовые расходы по сравнению с запущенными случаями. До настоящего времени проблемы выявления и лечения хрРТПХ, а также реабилитации детей после аллогенных ТГСК оставались в нашей стране абсолютно неразрешенными. Имеющиеся в настоящий момент в распоряжении ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России диагностические и лечебно-реабилитационные мощности позволяют не только провести контрольное обследование пациента после ТГСК, но и составить индивидуальную программу лечебно-реабилитационных мероприятий для пациентов с хрРТПХ, осуществить подбор терапии, сформулировать рекомендации по дальнейшему наблюдению и реабилитации детей по месту жительства.

6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов. Впервые на постоянной базе будет целенаправленно проводиться своевременная ранняя диагностика и комплексная междисциплинарная оценка хрРТПХ после аллогенной ТГСК у детей. Будет осуществляться коррекция выявленных нарушений согласно индивидуальному подходу, составление плана дальнейшего лечения и наблюдения по месту жительства.

Радикальные отличия метода:

1) плановый динамический мониторинг, современная диагностика и комплексная оценка хрРТПХ у детей после ТГСК с использованием физикальных, лабораторных и инструментальных исследований, консультаций специалистов, оценки психологического состояния;

2) разработка лечебно-реабилитационных программ для детей с хрРТПХ после ТГСК

Методы сравнения:

Рутинная диагностика хрРТПХ, стандартные методы лечения.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений. Потенциальные риски настоящего протокола апробации не определены. Лечение и обследование больных будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, требованиями GCP (Good Clinical Practice – надлежащая клиническая практика) и решениями экспертного совета и этического комитета.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том

числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор).

1. The EBMT Handbook. Haemopoietic Stem Cell Transplantation. The revised 2012 Edition. J. Apperley, E. Carreras, E. Gluckman, T. Masszi (eds.).

Импакт-фактор: не применимо

2. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. Children's Oncology Group. Version 3. October 2008. www-survivorshipguidelines.org.

Импакт-фактор: не применимо

3. HCT Quick Reference Guidelines. Transplant Consultation and Posttransplant Care. Long-term survival guidelines. National Marrow Donor Program.

Импакт-фактор: не применимо

4. Majhail N.S., Rizzo J.D., Lee S.J. et al.; Center for International Blood and Marrow transplant Research (CIBMTR), American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT), Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand (BMTSANZ), East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBMT). Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2012;5(1):1–30.

Импакт-фактор: 3.404

5. Armenian S.H., Kremer L.C., Sklar C. Approaches to reduce the long-term burden of treatment-related complications in survivors of childhood cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015:196–204.

Импакт-фактор: нет

6. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Руководство для врачей. М.: МИА, 2003.

Импакт-фактор: не применимо

7. Duncan C.N., Majhail N.S., Brazauskas R. et al. Long-term survival and late effects among one-year survivors of second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed acute leukemia and myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(1):151–158.

Импакт-фактор: 3.404

8. Storek J., Joseph A., Espino G. et al. Immunity of patients surviving 20 to 30 years after allogeneic or syngeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 2001;98(13):3505–3512.

Импакт-фактор: 10.452

9. Styczynski J., Gil L; EBMT Paediatric Diseases Working Party. Prevention of infectious complications in pediatric HSCT. Bone Marrow Transplant. 2008;42 Suppl 2:S77–S81.

Импакт-фактор: 3.466

10. Madanat-Harjuoja L.M., Valjento S., Vettenratnta K. et al. Pulmonary function following allogeneic stem cell transplantation in childhood: a retrospective cohort study of 51 patients. Pediatr Transplant. 2014;18(6):617–24.

Импакт-фактор: 1.441

11. Bernard F., Auquier P., Herrmann I. et al. Health status of childhood leukemia survivors who received hematopoietic cell transplantation after BU or TBI: an LEA study. Bone Marrow Transplant. 2014 May;49(5):709–716.

Импакт-фактор: 3.466

12. Kulkarni S., Powles R., Treleaven J. et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. Blood. 2000;95(12):3683–3686.

Импакт-фактор: 10.452

13. Sokos D.R., Berger M., Lazarus HM. Intravenous Immunoglobulin: appropriate indications and uses in hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood and Marrow Transplant. 2002;8(3):117–130.

Импакт-фактор: 3.404

14. Filipovich A.H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005;11(12):945–956.

Импакт-фактор: 3.404

15. Socie G. et al. Chronic GVHD and health status in long-term survivors. Blood 2006:108.

Импакт-фактор: 10.452.

16. Pavletic S.Z., Lee S.J., Socie G., Vogelsang G. Chronic graft versus host disease: implications of the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials. Bone Marrow Transplant. 2006;38(10):645–651.

Импакт-фактор: 3.466.

17. Zeiser R., Burchert A., Lengerke C. et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. Leukemia. 2015;29(10):2062–2068.

Импакт-фактор: 10.431.

18. Carenzio G., Gherardi P., Bardoni M.T. et al. Rehabilitation of chronic graft versus host disease in children. A clinical series. *Eura Medicophys.* 2007;43(4):445–450.

Импакт-фактор: нет

19. Fiuza-Luces C., Simpson R.J., Ramírez M. et al. Physical function and quality of life in patients with chronic GvHD: a summary of preclinical and clinical studies and a call for exercise intervention trials in patients. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(1):13–26.

Импакт-фактор: 3.466.

20. Fiuza-Luces C., Garatachea N., Simpson R.J. et al. Understanding graft-versus-host disease. Preliminary findings regarding the effects of exercise in affected patients. *Exerc Immunol Rev.* 2015;21:80–112.

Импакт-фактор: 4.176.

21. Sullivan K.M. Graft-versus-Host disease. In: Forman S.J. et al. (eds.). *Bone marrow transplantation.* Boston: Blackwell scientific publications, 1994. Pp: 339–62.

Импакт-фактор: не применимо

22. Zecca M., Prete A., Rondelli R. et al. Chronic graft-versus-host disease in children: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood.* 2002;100(4):1192–1200.

Импакт-фактор: 10.452

23. Atkinson K., Horowitz M.M., Gale R.P. et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood.* 1990;75(12):2459–2464.

Импакт-фактор: 10.452

24. Higman M.A., Vogelsang G.B. Chronic graft versus host disease. *Br J Hematol.* 2004;125(4):435–454.

Импакт-фактор: 4.711

25. Schubert M.M., Sullivan K.M., Morton T.H. et al. Oral manifestations of chronic graft-v-host disease. *Arch Intern Med.* 1984;144(8):1591–1595.

Импакт-фактор: 17.333

26. Akpek G., Chinratanalab W., Lee L.A. et al. Gastrointestinal involvement in chronic graft-versus-host disease: a clinicopathologic study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(1):46–51.

Импакт-фактор: 3.404

27. Lee S.J., Vogelsang G., Flowers M. et al. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(4):215–233.

Импакт-фактор: 3.404

28. Greinix H.T., Socie G., Bacigalupo A. et al. Assessing the potential role of photopheresis in hematopoietic stem cell transplant. *Biol Bone Marrow Transplant.* 2006;38(4):265–73.

Импакт-фактор: 3.404

29. Robin M., Guardiola P., Girinsky T. et al. Low-dose thoracoabdominal irradiation for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplantation* 2005;80(5):634–642.

Импакт-фактор: 3.78

30. Syrjala K.L., Langer S.L., Abrams J.R. et al. Late effects of hematopoietic cell transplantation among 10-year adult survivors compared with case-matched controls. *J Clin Oncol.* 2005;23(27):6596–6606.

Импакт-фактор: 18.428

31. Patriarca F., Skert C., Bonifazi F. et al. Effect on survival of the development of late-onset non-infectious pulmonary complications after stem cell transplantation. *Haematologica* 2006;91(9):1268–1272.

Импакт-фактор: 5.814

32. Palmas A., Tefferi A., Myers J.L. et al. Late-onset non-infectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Hematol.* 1998;100(4):680–687.

Импакт-фактор: 4.711

33. Faraci M., Békássy A.N., De Fazio V. et al. Non-endocrine late complications in children after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41 Suppl 2:S49–S57.

Импакт-фактор: 3.466

34. Tichelli A., Duell T., Weiss M. et al. Late-onset keratoconjunctivitis sicca syndrome after bone marrow transplantation: incidence and risk factors. European Group on Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Working Party on Late Effects. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17(6):1105–1111.

Импакт-фактор: 3.466

35. Socie G., Cahn J.Y., Carmelo J. et al. Avascular necrosis of bone after allogeneic bone marrow transplantation: Analysis of risk factors for 4388 patients by the Societe Francaise de Greffe de Moelle. *Br J Hematol.* 1997; 97(4):865–870.

Импакт-фактор: 4.711

36. Li X., Brazauskas R., Wang Z. et al. Avascular necrosis of bone after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(4):587–592.

Импакт-фактор: 3.404

37. Tichelli A., Rovó A. Fertility issues following hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol.* 2013;6(4):375–388.

Импакт-фактор: 2.07

38. Rosenhagen A., Bernhörster M., Vogt L. et al. Implementation of structured physical activity in the pediatric stem cell transplantation. *Klin Padiatr.* 2011;223(3):147–151.

Импакт-фактор: 1.059

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода. Метод базируется на опубликованном многолетнем опыте зарубежных исследователей, в том числе мультицентровых групп. Проводимые обследования и методики будут применяться после получения информированного согласия пациента старше 14 лет и/или его родителей/опекунов. Проект не включает использование исследуемых лекарственных средств.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации. *Цель* – улучшить диагностику, лечение и качество жизни детей с хронической РТПХ после аллогенной ТГСК за счет внедрения планового системного мониторинга, раннего выявления хрРТПХ и эффективного лечения пациентов согласно индивидуальному плану.

Задачи:

- 1) улучшение выявления хрРТПХ у детей после ТГСК с помощью проведения регулярных плановых контрольных обследований;
- 2) проведение комплексного анализа хрРТПХ с определением факторов риска ее развития в позднем посттрансплантационном периоде у детей;
- 3) формирование плана лечебных и реабилитационных мероприятий для коррекции хрРТПХ;
- 4) осуществление комплекса реабилитационных мероприятий с оценкой их эффективности и формированием рекомендаций для восстановительного лечения детей по месту жительства.

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности. Анализ литературных данных, включающих результаты мультицентровых исследований, проведенных за рубежом, позволил определить круг изучаемых параметров, действующих на них факторов, необходимые для проведения апробации методы диагностики и лечения. Зарубежные коллеги давно и плодотворно изучают проблемы поздних осложнений. В связи с ежегодным возрастанием числа детей, выживших после ТГСК, их мониторинг, выявление и лечение поздних осложнений, забота о качестве жизни, физическом, психическом и социальном благополучии представляют собой большое значение для поддержания здоровой популяции. Это становится заботой не

только врачей-трансплантологов, но и педиатров, и специалистов различного профиля. Методики лечения и реабилитации активно внедряются в практику. К сожалению, проблема хрРТПХ остается неразрешенной во всем мире. Несмотря на большое количество препаратов и современных методик, данное осложнение может протекать годами и быть рефрактерным к проводимой терапии. Описываемые в литературных источниках и опробованные в пилотных исследованиях препараты являются в основном иммуносупрессантами либо ингибиторами киназ. Иммуносупрессивное воздействие приводит к побочным эффектам в виде инфекций, цитопении, задержки роста и развития и проч. Из всех используемых методов только при экстракорпоральном фотоферезе не наблюдается данных о серьезных побочных эффектах, однако он не всегда эффективен. Предлагаемые в данном протоколе методы лечения соответствуют международным стандартам либо с доказанной эффективностью применялись на описанных в литературе выборках пациентов и будут использованы после получения информированного согласия пациента и/или родителей/опекунов.

Перед проведением настоящей апробации на территории ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проводили пилотные исследования пациентов, получавших обследование и лечение по данной программе. Это позволило отработать логистику диагностических и терапевтических процедур, установить отсутствие факторов, которые могут оказать негативное влияние на состояние здоровья и качество жизни пациентов.

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

12.1 Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации.

Основные исследуемые параметры:

- 1) кумулятивный риск развития хрРТПХ;
- 2) частота развития хрРТПХ;
- 3) характеристики хрРТПХ.

Дополнительные исследуемые параметры:

- 1) факторы риска развития хрРТПХ;
- 2) ОВ;
- 3) бессобытийная выживаемость;
- 4) смертность от хрРТПХ и сопутствующих инфекций (в период более 3 мес от момента ТГСК);
- 5) ответ на проводимые лечебно-реабилитационные мероприятия.

12.2 Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное).

1. Мониторинг хрРТПХ после ТГСК проводится проспективно и предполагает работу врача в кооперации со следующими службами и специалистами:

- клинико-диагностической лабораторией;

- отделением патологии (гистологическое исследование);
- отделением функциональной диагностики;
- консультирующими специалистами;
- отделением методов афереза (проведение экстракорпорального фотофереза);
- отделением лечебной физической культуры и массажа;
- отделением физиотерапии;
- отделом психологической поддержки.

2. Логистика осуществления протокола (п. 12.3, рис. 1) – при поступлении пациента первостепенным является осмотр врачом отделения ТГСК с модификацией спектра обследований для каждого конкретного пациента.

В качестве обязательных обследований для пациентов с вероятной хрРТПХ на поздних сроках после ТГСК являются:

- общий анализ крови (с лейкоцитарной формулой, показателем скорости оседания эритроцитов);
- развернутый биохимический анализ (включающий показатели функции почек и печени, электролиты, липидограмму, лактатдегидрогеназу, ферритин, цистатин С, С-реактивный белок);
- общий анализ мочи;
- анализ крови на сывороточные иммуноглобулины G;
- иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови;
- анализ крови на химеризм (для определенной категории пациентов);
- биопсия кожи и ее придатков, слизистых оболочек;
- проведение фиброгастроудоденоскопии (по показаниям);
- гормональный профиль (тиреотропный гормон, трийодтиронин свободный, своб.Т, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, эстрадиол или тестостерон, кортизол, антимюллеровский гормон или ингибин В, по показаниям – инсулиноподобный фактор роста-1, соматотропный гормон);
- коагулограмма;
- электрокардиограмма, ультразвуковое исследование брюшной полости и почек, малого таза (для девочек), щитовидной железы, функция внешнего дыхания (при изменениях этого показателя требуется проведение компьютерной томографии легких);
- осмотр окулистом, стоматологом, эндокринологом, нутрициологом, гинекологом, гастроэнтерологом;
- беседа с психологом;
- комплексная оценка нутритивного статуса: антропометрическое обследование (вес, рост, индекс массы тела, величина окружности мышц плеча, толщина кожно-жировой складки над трицепсом, выраженные в абсолютных и перцентильных значениях), оценка тканевого состава тела методом биоимпедансометрии, исследование величины висцерального пула белка

(транстриетин) в сыворотке крови, оценка уровня основного обмена методом непрямой калориметрии;

- консультация реабилитолога.

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

Диагностика и стадирование хрРТПХ выполняются в соответствии с критериями Национального института здоровья (National Institutes of Health, NIH) проспективно, ежемесячно с +100-го дня с помощью структурированного обследования в соответствии со стандартными критериями (табл. 1).

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

Таблица 1. Характерные признаки и диагностические критерии хрРТПХ

Орган/локализация	Проявления			
	диагностические (достаточные для постановки диагноза хрРТПХ)	отличительные (наблюдаемые при РТПХ, но недостаточные для постановки диагноза)	другие	общие (для острой РТПХ и хрРТПХ)
Кожа	Пойкилодерма. Лихеноиды. Склеротические изменения. Morphea-подобные проявления. Склерозированные лихеноиды	Депигментация	Нарушение потоотделения	Эритема. Макулопапулезная сыпь. Зуд
Ногти		Дистрофия. Вертикальная исчерченность. Лизис ногтевых пластинок. <i>Pterygium unguis</i> . Симметричная потеря ногтевых пластинок		
Волосистой покров		Возобновление алопеции с рубцеванием или без (спустя период роста)	Истончение волос, обычно очаговое, жесткие и тусклые волосы (не связано с	

		волос после химиотерапии). Шелушение, папулосквамозные участки	эндокринными и др. нарушениями). Преждевременное поседение волос	
Ротовая полость	Лихеноидные проявления. Гиперкератозные бляшки. Ограничение открытия рта вследствие склеротических изменений	Ксеростомия. Мукоцеле. Атрофия слизистой псевдомембраны. Язвенное поражение		Гингивит. Мукозит. Эритема. Боль
Глаза		Сухость, зуд, боль в глазах. Рубцующий конъюнктивит. Сухой кератоконъюнктивит. Точечная кератопатия	Фотофобия. Периорбитальная гиперпигментация. Блефарит (эритема и отек век)	
Гениталии	Лихеноиды. Рубцевание и стеноз влагалища	Эрозии. Трещины. Язвы		
Желудочно-кишечный тракт	Пищеводные спайки. Стриктуры или стеноз верхней и средней трети пищевода		Экзокринная панкреотическая недостаточность	Анорексия. Тошнота. Рвота. Диарея. Потеря веса. Нарушения развития у детей
Печень				Общий билирубин, щелочная фосфатаза в 2 раза выше нормы. Аланинаминотрансфераза или аспартатаминотрансфераза в 2 раза выше нормы
Легкие	Облитерирующий бронхит, подтвержденный	Облитерирующий бронхит, подтвержденный		Облитерирующий бронхит с организуемой

	й биопсией	ый радиологическ и и тестами		пневмонией
Мышцы, фасции, суставы	Фасциит. Тугоподвижност ь суставов или контрактуры вследствие склероза	Мозит или полимиозит (проксимальна я мышечная слабость; миалгии нехарактерны)	Отек. Судороги в мышцах артралгия или артрит	
Гемопоз			Тромбоцитопения. Эозинофилия. Лимфопения. Гипо- или гипергаммаглобули немия. Аутоантитела (аутоиммунные гемолитические анемии, тромботическая пурпура)	
Другие			Выпоты в перикард или плевральную полость. Асцит. Периферическая нейропатия. Нефротический синдром. Миастения гравис. Нарушения сердечной сократимости или кардиомиопатии	

Различают незначительную, умеренную и выраженную хрРТПХ – степень поражения оценивается баллами. Незначительная – вовлечение 1–2 органов или локализаций (кроме легких), без клинически значимого функционального нарушения (максимально 1 балл во всех пораженных органах) (табл. 2). Умеренная – вовлечение по меньшей мере одного органа или участка с клинически значимой, но не обширной дисфункцией (максимально 2 балла) либо 3 органов и более без нарушения клинической функции (максимально 1 балл в каждом органе). Выявленная – значительная дисфункция (3 балла в каждом органе), либо поражение легких (2 балла и более).

Таблица 2. Шкальная оценка органного поражения при хронической РТПХ

Показатель	Количество баллов			
	0	1	2	3
Индекс Карновского (KPS) Индекс Ланского (LPS)	Отсутствие симптомов или полная активность (ECOG – 0; KPS или LPS – 100 %)	Симптоматика, амбулаторное наблюдение, ограничение физической активности (ECOG – 1, KPS или LPS – 80–90 %)	Симптоматика, амбулаторное наблюдение, способность к самообслуживанию, > 50 % бодрствования вне постели (ECOG – 2, KPS или LPS – 60–70 %)	Симптоматика, ограничение самообслуживания, > 50 % бодрствования в постельном режиме (ECOG – 3–4, KPS или LPS < 60 %)
<u>Кожа</u> Клинические проявления: - пятнисто-папулезная сыпь; - лихеноиды; - папулосквамозные участки, ихтиоз; - гиперпигментация; - гипопигментация; - кератоз; - эритема; - эритродермия; - пойкилодерма; - склеротические изменения; ;	Нет симптомов	< 18 % площади вовлеченных покровов с признаками заболевания, но без склеротических изменений	19–50 % площади вовлеченных покровов или поверхностные склеротические изменения (неглубокие, возможность щипка)	> 50 % площади вовлеченных покровов или глубокие склеротические изменения, или нарушение мобильности, язвенные поражения, или выраженный зуд

- зуд; - повреждение волос; - нарушение структуры ногтей; - процент площади вовлеченных покровов				
Полость рта	Нет симптомов	Незначительные симптомы с признаками заболевания, но без значительного ограничения перорального приема пищи	Умеренные проявления с признаками заболевания и частичным ограничением перорального приема	Выраженные симптомы с признаками заболевания и выраженным ограничением перорального приема
Глаза Тест Ширмера (мм): >10; 6–10; ≤ 5; не сделан	Нет симптомов	Легкая сухость, без нарушения ежедневной активности (ЕДА) (капли ≤ 3 раз в день) или асимптоматическое течение сухого кератоконъюнктивита	Умеренная сухость с частичным нарушением ЕДА (капли > 3 раз в день), без нарушения зрения	Выраженная сухость со значительным нарушением ЕДА (специальные гели для обезболивания) или неспособность работать вследствие поражения глаз либо потеря зрения вследствие сухого кератоконъюнктивита
Желудочно-кишечный тракт	Нет симптомов	Дисфагия, анорексия, тошнота, рвота, боли в животе или диарея	симптомы ассоциированы с незначительной либо умеренной потерей	симптомы ассоциированы со значительной потерей веса

		без значительной потери веса (< 5 %)	веса (5-15%)	>15%, требуют нутритивной поддержки для обеспечения основных энергетических затрат либо дилатации пищевода
Печень	Нормальная функция	Повышен билирубин, Щелочная фосфатаза*, аланинаминотрансфераза или аспартатаминотрансфераза < 2 нормальных значений	Билирубин >3 мг/дл или билирубин, ферменты – 2–5 нормальных значений	Билирубин или ферменты > 5 нормальных значений
Легкие	Нет симптомов FEV1 > 80 % или LFS = 2	Незначительные симптомы (одышка при подъеме по лестнице) FEV1 60–79 % или LFS 3–5	Умеренные симптомы (одышка при ходьбе по плоскости) FEV1 40–59 % или LFS 6–9	Выраженные симптомы (одышка в покое, требующая кислорода) FEV1 ≤ 39 % или LFS 9–12
Суставы и фасции	Нет симптомов	Легкая тугоподвижность рук или ног, нормальная или несколько сниженная активность движений (АД), не влияющая на ЕДА	Тугоподвижность рук или ног либо контрактуры суставов, эритема вследствие фасциита, умеренное снижение АД и от незначительного до умеренного ограничения ЕДА	Контрактуры со значительным снижением АД и выраженным ограничением ЕДА (невозможность обуться, завязать шнурки, застегнуть рубашку, одеться самостоятельно и т.д.)

Гениталии	Нет симптомов	Незначительные проявления при осмотре без влияния на коитус и минимальный дискомфорт при гинекологическом обследовании	Умеренные проявления при осмотре с незначительной диспареунией или дискомфортом при гинекологическом обследовании	Выраженные симптомы (стриктуры, лабиаагглютинация с язвенным поражением) и сильная боль при коитусе либо невозможность влагалищной пенетрации
-----------	---------------	--	---	---

*Примечание. ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; * – щелочная фосфатаза может быть повышена у растущих детей без отражения печеночной дисфункции; ** – подсчет баллов поражения легких выполняется с использованием как клинических симптомов, так и показателей функции внешнего дыхания, когда это возможно. Предпочтительной является шкала функции легких (Lung Function Score, LFS), если недоступно измерение диффузионной способности монооксида углерода (DLCO), при оценке используется форсированный объем выдоха 1 (FEV1). LFS – это общепринятая шкала для оценки функции легких при диагностике облитерирующего бронхолита. Процент предполагаемых FEV1 и DLCO (рассчитанных по гематокриту, а не альвеолярному объему) должен быть превращен в балльную оценку таким образом: > 80 % = 1; 7–79 % = 2; 60–69 % = 3; 50–59 % = 4; 40–49 % = 5; < 40 % = 6. LFS = FEV1 балл + DLCO балл, с вариацией 2–12.*

Другие показатели, клинические проявления или осложнения, связанные с хрРТПХ (шкала оценки: нет – 0, незначительные -1, умеренные -2, выраженные признаки – 3)

↑ Эзофагальные стриктуры или спайки ___ ↑ Выпот в перикард ___ ↑ Выпот в плевральную полость) ___

↑ Асцит (серозит) ___ ↑ Нефротический синдром ___ ↑ Периферическая нейропатия ___

↑ миастения Gravis ___ ↑ Кардиомиопатия ___ ↑ Эозинофилия > 500 μ l ___

↑ Полимиозит ___ ↑ Нарушение сердечной сократимости ___ ↑ Вовлечение коронарных артерий ___

↑ Тромбоциты <100,000/ μ l ___ ↑ Прогрессивное начало ___

Несмотря на профилактические меры по предупреждению возникновения РТПХ (селекция максимально совместимых доноров, использование иммуносупрессивных препаратов в кондиционировании, Т-деплегция,

деконтаминация пациента), проблема профилактики и лечения РТПХ остается серьезной и до сих пор неразрешимой. Наиболее часто международно используемый протокол включает в себя назначение циклоспорина А или такролимуса с -1-го дня и короткого курса метотрексата на +1-й, +3-й, +6-й, +11-й дни либо сочетание ингибиторов кальциурейна с приемом микофенолата мофетила. В нашей клинике также используются такие методы, как применение TCR- α/β -клеточной деплеции трансплантата – комбинированная TCR- α/β /CD19-деплегия. При этом целевое значение содержания клеток CD34+ в трансплантате составляет $> 7 \times 10^6$ /кг массы тела реципиента, а целевое значение содержания клеток TCR- α/β + в трансплантате составляет $< 2,5 \times 10^4$ /кг (гаплоидентичный донор) и 1×10^5 /кг (неродственный донор) массы тела реципиента. А также введение бортезомиба в -5-й, -2-й, +2-й, +5-й дни после инфузии гемопоэтических стволовых клеток (в рамках протокола клинической апробации).

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

1. Ингибиторы кальциурейна (циклоспорин А в терапевтической концентрации) + преднизолон в дозе 1 мг/кг (не более) в течение 2 недель, в случае клинического улучшения – переход на альтернирующий курс (0,5 мг/кг через день) и постепенная отмена после разрешения симптомов (длительность отмены – минимум 6 недель). хрРТПХ чувствительна к невысоким дозам стероидов.

2. В случае ухудшения состояния, манифестации поражения нового органа, отсутствии клинического улучшения через 1 месяц от начала терапии, невозможности редуцировать дозу преднизолона менее 1 мг/кг через 2 месяца терапии – применение микофенолата мофетила в дозе 40 мг/кг в качестве 3-го компонента терапии.

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

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

Во всех случаях комбинированной терапии хрРТПХ длительность лечения должна составлять от 3 до 6 месяцев, редукция иммуносупрессии начинается с ухода от стероидов, далее при отсутствии повторной манифестации РТПХ проводится постепенная отмена циклоспорина А (на 10 % в неделю),

последним отменяется микофенолата мофетил – через месяц от окончания приема циклоспорина А при отсутствии отрицательной динамики.

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

3. При бронхо-облитерирующем поражении легких рационально использование комбинированной иммуносупрессии с добавлением этанерцепта 0,8 мг/кг еженедельно либо инфликсимаба 10 мг/кг 1 раз в неделю, хлорохина 5 мг/кг/сут, метотрексата 10 мг/м² еженедельно. Возможно применение циклофосфида и экстракорпорального фотофереза. Обязательно назначение азитромицина длительно и монтелукаста, ингаляционные кортикостероиды и бронходилататоры, поддержание защитных уровней IgG.

4. При массивном поражении соединительной ткани – антисклеротическим эффектом обладает иматиниб (в составе комплексной терапии), ритуксимаб), алпростадил, дополнительная терапия мегадозами пентоксифиллина (метод «горки»: возрастание доз от 200 до 1200 мг на суточное введение с последующим постепенным возвращением к 200 мг), ацитретин.

Перспективным представляется использование ПУВА-терапии в случае локализованной кожной формы хрРТПХ и экстракорпорального фотофереза – при развитии экстенсивного поражения.

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

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

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

Рутинные компоненты сопроводительной терапии у пациентов с РТПХ:

1) низкобактериальная диета и/или специальное энтеральное питание, использование этапов реалиментации при улучшении в течении кишечной РТПХ (см. ниже), адекватное парентеральное питание;

2) противовирусная профилактика в целях предотвращения развития интерстициальной пневмонии;

- 3) антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия;
- 4) антипневмоцистная профилактика;
- 5) профилактика грибковых инфекций, включающая триазолы, липосомальные формы амфотерицина, эхинокандины;
- 6) коррекция метаболических нарушений, катаболизма и потери электролитов;

7) профилактика и своевременное лечение осложнений стероидной терапии – артериальной гипертензии, стероидного диабета, остеопороза и асептических некрозов костей (использование препаратов кальция, бисфосфонатов – бондроната, золендроната);

8) контроль боли (при язвенном поражении полости рта, кишечном поражении) – трамадол и опиоиды, вплоть до суточного введения морфина;

9) заместительная и гемостатическая терапия: поддержание уровня тромбоцитов не ниже 20 тыс/мкл, гемоглобина не ниже 80 г/л; трансфузии свежезамороженной плазмы, альбумина, внутривенного иммуноглобулина;

10) местная терапия – кортикостероидные и питательные мази и кремы, ингаляции с кортикостероидами и бронходилататорами, регенерирующие и антибактериальные мази, увлажнители, капли для глаз в целях увлажнения конъюнктивы и профилактики эрозий роговицы, растворы для полоскания полости рта и проч.

Врач отделения ТГСК работает в кооперации с другими специалистами. Врач-реабилитолог прописывает индивидуальную программу восстановительного лечения, в которую могут входить – лечебная физическая культура, массаж, плавание, физиотерапия, кинезитерапия, психотерапия, музыкотерапия и проч.

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

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

- тест двигательных навыков Брунинкса–Озерецкого;
- стабилметрическое исследование;
- динамометрия.

Коррекционная часть содержит различные мероприятия, направленные на:

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

Она включает в себя кинезотерапию в группе и индивидуально двигательный моторный тренинг, занятия в плавательном бассейне, занятия в зале лечебной гимнастики с использованием тренажеров, роботизированную механотерапию с биологической обратной связью.

3. Достижимые результаты:

- клинический ответ со стороны хрРТПХ согласно критериям NIH;
- улучшение самочувствия и функций пациентов (оценивается субъективно и/или на основании контроля, например электрокардиографии, функции внешнего дыхания, нутритивных измерений, результатов тестирования);
 - улучшение качества жизни;
 - прогресс в социальной адаптации;
 - изменение психологического настроения (контроль по результатам консультаций и опросников).

Ориентировочное минимальное время достижения положительного эффекта составляет 4 недели, максимальное – 6 месяцев.

Эффект терапии будет оцениваться с помощью проведения контрольного исследования через 4 недели и 6 месяцев от начала лечебно-реабилитационного плана. После оказания помощи в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (длительность госпитализации зависит от степени тяжести пациента, минимум 4 недели) дети будут продолжать лечение и реабилитационные мероприятия по месту жительства.

Графическая схема представлена в п. 12.3

12.3 Описание метода, инструкции к его проведению. Графическая схема логики выявления, лечения и реабилитации поздних осложнений представлена на рисунке (см. Приложение).

12.4 Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации и период наблюдения пациентов после трансплантации составляет 5 лет. Первый год после ТГСК дети проходят проспективное обследование на предмет выявления хрРТПХ, начиная с +100-го дня и далее ежемесячно. При выявлении признаков хрРТПХ предполагается госпитализация в целях расширенного обследования и подбора терапии (не менее 4 недель, так как ответ на терапию отсрочен во

времени). Далее при возможности пациент будет продолжать наблюдение и лечение по месту жительства с обязательным ежемесячным мониторингом в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (осмотр и оценка результатов исследований). При сохранении проявлений хрРТПХ пациент будет активно наблюдаться и получать коррекцию терапии. При отсутствии признаков РТПХ через год после ТГСК интервал между контрольными обследованиями увеличивается до 3–6 мес (в зависимости от степени риска, например, при наличии инфузии донорских лимфоцитов в анамнезе нужен более тщательный мониторинг – каждые 3 мес).

По истечении 2 лет после ТГСК пациенты без проявлений хрРТПХ будут обследоваться планомерно ежегодно.

В 2016 году (9 месяцев) в протокол планируется включить 20 пациентов.

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (т. е. без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1. настоящего протокола клинической апробации.

1. Вид хрРТПХ, сроки развития (в днях после трансплантации).
2. Оценка хрРТПХ по балльной шкале.
3. Ответ хрРТПХ на терапию.
4. Регистрация событий (рецидив, отторжение и т. д.).

V. Отбор и исключение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации

13. Критерии включения пациентов.

1. Пациенты, перенесшие аллогенную ТГСК 100 дней назад;
2. Дети и молодые взрослые в возрасте 0–24 года;
3. Пациенты с проявлениями хрРТПХ после ТГСК;
4. Пациенты с индексом Карнофского/Ланского > 40 %;
5. Пациенты с фракцией выброса миокарда левого желудочка > 40 %;
6. Клиренс по эндогенному креатинину > 90 мл/мин;
7. При наличии подписанного родителями/опекунами и пациентами старше 14 лет информированного согласия.

14. Критерии не включения пациентов.

1. Тяжелый соматический статус пациента.
2. Неконтролируемая грибковая или бактериальная инфекция, септический статус.
3. Отсутствие добровольного информированного согласия пациента и/или его законного представителя на участие в исследовании.

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (т. е. основания прекращения применения апробируемого метода).

1. Отказ ребенка или его родителей от проведения обследования и/или реабилитационных мероприятий.

2. При развитии тяжелой бактериальной или грибковой инфекции.

Данные по исключенным пациентам должны быть собраны не позднее 10 дней с момента исключения пациента из исследования.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Оказывается в условиях: стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Форма оказания помощи: плановая.

В протокол клинической апробации будут включены пациенты, находящиеся в круглосуточном и дневном стационаре ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

1. Обязательные консультации врачей отделения ТГСК, врачей-реабилитологов.

2. Осмотры неврологом, окулистом, стоматологом, ЛОР-врачом, кардиологом, эндокринологом, ортопедом, иммунологом, гинекологом по показаниям.

3. Консультации психолога, нутрициолога, специалиста по лечебной физической культуре.

4. Контрольные обследования:

- анализы (общий анализ крови + формула + скорость оседания эритроцитов, развернутый биохимический анализ крови, включающий липидограмму; общий анализ мочи, коагулограмма, сывороточные иммуноглобулины, иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови, химеризм по показаниям, определение цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр, гепатитов и проч. в крови методом количественной полимеразной цепной реакции по показаниям, гормональный скрининг, исследование крови на ферменты для некоторых видов метаболических заболеваний, тяжелую комбинированную иммунную недостаточность;

- инструментальные обследования: электрокардиография, ультразвуковое исследование брюшной полости и почек, органов малого таза, щитовидной железы, сердца, функция внешнего дыхания, компьютерная и магнитно-резонансная томография по показаниям (например, исключение облитерирующего бронхолита, фиброза легких, асептических некрозов головок бедренных костей), биопсия кожи и ее придатков, слизистых по показаниям, денситометрия поясничного отдела позвоночника.

- проведение психологического тестирования, в том числе в динамике;

5. Проведение лечения включает медицинские препараты (основная – иммуносупрессивная терапия, сопроводительная – профилактика инфекций, нутритивная поддержка, заместительная терапия иммуноглобулинами, бисфосфонатами и проч.) в пероральной и парентеральной форме, проведение экстракорпорального фотофереза, лечебной физической культуры, массаж, физиотерапию.

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов; наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.

Лекарственные препараты

Предполагаемая длительность терапии составляет 4 недели в условиях стационара, кроме разовых введений некоторых препаратов (внутривенные иммуноглобулины, бисфосфонаты, циклофосфамид).

Цитостатические препараты

Циклофосфамид, порошок для приготовления раствора для инъекций во флаконах по 200, 500, 1000 мг, таблетки по 50 мг.

Метотрексат, флаконы по 5, 20, 50 мг, таблетки 5 мг.

Гормональные препараты

Метилпреднизолон, таблетки по 4 и 16 мг.

Преднизолон, таблетки, 5 мг.

Иммуносупрессивные препараты

Циклоспорин А, раствор для приема внутрь во флаконах по 50 мл, 1 мл = 100 мг, капсулы по 25, 50 и 100 мг 50 шт., 10 мг 60 шт.

Микофенолата мофетил, таблетки по 500 мг и капсулы по 250 мг.

Такролимус, капсулы по 0,5, 1 и 5 мг, по 50 капсул в упаковке.

Иматиниб, таблетки и капсулы по 400 мг.

Руксолитиниб, таблетки, 5, 15 и 20 мг.

Инфликсимаб, лиофилизат, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг.

Ритуксимаб, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг в 1 мл.

Колонистимулирующие препараты

Ленограстим, лиофилизированный порошок для инъекций, 263 мкг.

Филграстим, раствор для подкожного введения, 30 или 48 млн ЕД., шприц-тюбик 0,5 мл с иглой; раствор для внутривенного и подкожного введения 30 млн ЕД., флакон 1 мл; раствор для внутривенного и подкожного введения 48 млн ЕД., флакон 1,6 мл.

Антибактериальные, противовирусные и противогрибковые препараты

Цефепим, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 1 г.

Меропенем, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения, 1 г.

Ванкомицин, лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий, 1 г.

Линезолид, раствор для инфузий, 2 мг/мл, пакет разовый, 300 мл.

Метронидазол, раствор для инфузий, 5 мг/мл, флакон, 100 мл.

Амикацин, порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения, 500 мг, флакон, 10 мл.

Микафунгин, лиофилизат, раствор для инфузий, 50 мг.

Амоксициллин, капсулы 250 и 500 мг, 16 шт., гранулят для приготовления суспензии для приема внутрь 250 мг/5 мл, флакон 60 или 100 мл.

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), таблетки 120 и 480 мг по 20 шт.; концентрат для приготовления раствора для инфузий 480 мг/5 мл, ампулы, 10 шт.

Флуконазол, капсулы 50 и 100 мг по 7 или 28 шт., капсулы 150 мг по 1 шт., порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 50 мг/5мл, 200 мг/5 мл, флакон 35 мл.

Ацикловир, таблетки 200 мг по 25 шт.

Вориконазол, таблетки 200 мг.

Ганцикловир, лиофилизат, раствор для инфузий, 500 мг, флакон, 10 мл; таблетки, покрытые оболочкой, 450 мг.

Валацикловир, таблетки, покрытые оболочкой, 500 мг.

Азитромицин, капсулы, 250 мг.

Внутривенные иммуноглобулины

Имуноглобулин человека нормальный, раствор для инфузий, флакон по 1,0; 2,5 и 5.

Препараты прочие

Кальция фолиант, порошок для инъекций, 10 мг, 25 мг.

Омепразол, таблетки, покрытые оболочкой, 40 мг.

Кальция карбонат + колекальциферол, жевательные таблетки, 500 мг.

Золедроновая кислота, концентрат для приготовления раствора для инфузий, 4 мг/5 мл.

Монтелукаст, таблетки, 4 и 5 мг.

Продукты лечебного питания

Жировая эмульсия для парентерального питания + декстроза + минералы, эмульсия для инфузий, контейнер трехкамерный, 1500 мл.

Поливитамины, эмульсия для инфузий, ампулы, 10 мл; лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий, флакон, 10 мл.

Жировая эмульсия для парентерального питания + декстроза + минералы, эмульсия для инфузий, контейнер пластиковый «Биофин», трехкамерный, 1540 мл.

Пероральные нутритивные препараты, нутридринк, педиашур, нутрини и проч.

Биологические материалы

Тромбоцитарная взвесь по показаниям.

Эритроцитарная взвесь по показаниям.

Свежезамороженная плазма по показаниям.

Расходные материалы

Сет для проведения афереза моноклеаров.

Сет для проведения ультрафиолетового облучения моноклеаров на аппарате «Макодженик»

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

1. Улучшение в течении хрРТПХ, ответ на терапию.
2. Контроль над инфекциями.
3. Коррекция побочных эффектов иммуносупрессивной терапии.
4. Повышение физической активности – улучшение двигательных функций, базовых двигательных стереотипов, координации, баланса.
5. Улучшение нутритивного статуса.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

1. Повышение статуса социальной активности.
2. Улучшение качества жизни.
3. Предупреждение развития дальнейших осложнений.
4. Предупреждение инвалидизации.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности. Консультация специалистов (гематолога, невролога, психолога, эндокринолога и проч.) в начале апробации, через 4 недели и через 6 месяцев от начала лечебно-реабилитационных мероприятий.

Оценка всех параметров эффективности производится на основании физикального обследования, результатов лабораторных и инструментальных исследований, показателей оценочных шкал.

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и

при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов. ОВ и бессобытийная выживаемость будут рассчитаны по методу Каплана–Майера, кумулятивная вероятность – по методу конкурирующих рисков. Достоверным результатом принимаются различия между группами сравнения при $p < 0,05$.

Будут рассматриваться корреляции полученной информации о наличии и тяжести проявления хрТПХ после ТГСК с характеристиками заболевания (вид заболевания, предлеченность, статус на момент ТГСК) и видом ТГСК (миелоаблативные и немиелоаблативные, стандартные и альтернативные), методом профилактики РТПХ. В результате корреляционного анализа с использованием метода Кенделла планируется определить достоверность существующих факторов риска и определить новые факторы риска.

Статистический анализ будет проводиться со стратификацией по возрастным группам, характеристикам основного заболевания, предшествующему лечению. Анализ основных результатов будет проводиться с уровнем статистической значимости 5 % при двустороннем анализе.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования. В протокол планируется включить не менее 60 пациентов. В 2016 году (9 месяцев) – 20 пациентов, в 2017 году – 20 пациентов, в 2018 году – 20 пациентов и более.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат. Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации в расчете на одного пациента. Расчет дан в среднем на одного пациента.

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает: перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения); перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические

клетки, донорские органы и ткани); виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; иное.

Лабораторно-диагностические, инструментальные исследования и манипуляции

№ п/п	Наименование медицинской услуги, лабораторного исследования, инструментального исследования, медицинской манипуляции	Усредненная кратность применения	Коэффициент частоты использования
1	Автоматический анализ капиллярной/венозной крови (СВС - лейкоциты, гемоглобин, гематокрит, эритроциты, тромбоциты)	8	1
2	Биохимический анализ крови «МИКРО» (общий билирубин, креатинин, мочеви́на, глюкоза, электролиты (К, Na))	4	1
3	Биохимический анализ крови «МИНИ» (альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочеви́на, глюкоза, электролиты (К, Na)), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза)	1	1
4	Биохимический анализ крови «МАКРО» (альбумин, общий белок, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочеви́на, глюкоза, электролиты (К, Na)), аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, альфа-амилаза, панкреатическая амилаза, холестерин общий, триглицериды, липаза, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности)	1	1
5	Кислотно-основной гомеостаз (кислотно-щелочное состояние)	4	1

6	Иммунофенотипирование лейкоцитов, расширенная панель (CD45/CD3/CD4/CD8/ CD19/CD16+56, CD3+HLADR+, индекс CD4/CD8)	1	1
7	Иммуноглобулины сыворотки: иммуноглобулин А	1	0,5
8	Иммуноглобулины сыворотки: иммуноглобулин М	1	0,5
9	Иммуноглобулины сыворотки: иммуноглобулин G	1	1
10	Мониторинг линейного химеризма (1 линия в 1 образце)	2	1
11	Выявление возбудителей инфекций методом полимеразной цепной реакции (1 возбудитель)	3	1
12	Определение групповой принадлежности по системе АВ0, определение фенотипа резус-фактора	1	1
13	Прямая проба Кумбса	1	0,7
14	Индивидуальный подбор эритроцитной массы	1	0,4
15	Трийодтиронин свободный)	1	1
16	Тироксин свободный	1	1
17	Антитела к тиреопероксидазе	1	1
18	Гормоны: кортизол	1	1
19	Инсулиноподобный фактор роста-1	1	1
20	Фолликулостимулирующий гормон	1	1
21	Лютеинизирующий гормон	1	1
22	Гормоны: эстрадиол	1	1
23	Гормоны: тестостерон	1	1
24	Протромбиновый комплекс (протромбиновый индекс по Квику, международное нормализованное отношение, протромбиновое время)	1	1
25	Протромбин (активность по Квику)	1	1
26	Международное нормализованное отношение	1	1
27	Определение активированного частичного тромбопластинового времени	1	1
28	Тромбиновое время	1	1
29	Определение HBsAg в сыворотке и плазме	1	1
30	Определение Анти-HbsAg в сыворотке и	1	1

	плазме		
31	Определение комплекса антиген Анти HCV IgG	1	1
32	Определение комплекса антиген PCR- HBV	1	1
33	Определение комплекса антиген PCR- HCV	1	1
34	Определение антиген/антитело к вирусу иммунодефицита человека	1	1
35	Определение и подтверждение наличия антигена реакции Вассермана	1	1
36	Морфологическое и цитохимическое исследование пунктатов костного мозга для диагностики острого лейкоза (по показаниям)	1	0,7
37	Общеклиническое исследование мочи (определение физических свойств, химического состава, микроскопического изучения осадка)	1	1
38	Клиренс по эндогенному креатинину	1	0,5
39	Морфологическое исследование биоптата (по показаниям)	1	0,7
40	Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки (нативное исследование)	1	0,7
41	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и мочевыделительной системы (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки, мочевой пузырь)	1	1
42	Эхокардиография	1	1
43	Ультразвуковое исследование щитовидной железы	1	1
44	Ультразвуковое исследование органов малого таза (для девочек)	1	0,4
45	Электрокардиография	1	1
46	Холтеровское мониторирование (по показаниям)	1	0,5
47	Суточное мониторирование артериального давления	1	0,5
48	Функция внешнего дыхания – кривая «поток–объем»	1	1

49	Спирометрия с пробами (с бронхолитиком, определение толерантности к физической нагрузке, определение диффузионной способности легких, оценка эффективности работы дыхательной мускулатуры)	1	1
50	Ультразвуковая доплерография сосудов портальной системы (по показаниям)	1	0,4
51	Электронеуромиография	1	0,7
52	Зрительные вызванные потенциалы (по показаниям)	1	0,5
53	Компьютерная электроэнцефалография с видеомониторингом в состоянии дневного сна	1	0,5
54	Компьютерная электроэнцефалография с видеомониторингом до 1 часа	1	0,5
55	Тональная пороговая аудиометрия	1	0,4
56	Денситометрия поясничного отдела позвоночника	1	1
57	Костномозговая пункция под общим обезболиванием без учета стоимости анестезии (по показаниям)	1	0,7
58	Анестезиологическое пособие при операциях I степени риска под наркозом до 1 часа (по показаниям)	1	1
59	Эзофагогастродуоденоскопия диагностическая, эндоскопическая биопсия для гистологического исследования (1 фрагмент, 2-й и последующие фрагменты по показаниям)	1	0,7
60	Колоноскопия диагностическая, эндоскопическая биопсия для гистологического исследования (1 фрагмент, 2-ой и последующие фрагменты по показаниям)	1	0,7
61	Биопсия кожи, подкожной клетчатки, мягких тканей (по показаниям)	1	0,7
62	Аферез мононуклеаров (по показаниям)	8	0,5
63	Фотоферез (по показаниям)	8	0,5

Осмотры специалистами

№ п/п	Наименование медицинской услуги, лабораторного исследования, инструментального исследования, медицинской манипуляции	Усредненная кратность применения	Коэффицие нт частоты использова ния
1	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1	1
2	Прием (осмотр, консультация) врача детского кардиолога первичный	1	1
3	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	1	1
4	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1	1
5	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	1	0,5
6	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1	1
7	Прием (осмотр, консультация) врача-психотерапевта первичный	1	0,5
8	Прием (осмотр, консультация) врача-психиатра детского первичный	1	0,5
9	Прием (осмотр, консультация) врача-пульмонолога первичный	1	0,4
10	Прием (осмотр, консультация) врача-сексолога первичный	1	0,4
11	Прием (осмотр, консультация) врача сурдолога- оториноларинголога первичный	1	0,4
12	Прием (осмотр, консультация) врача травматолога-ортопеда первичный	1	0,4
13	Прием (осмотр, консультация) врача детского уролога-андролога первичный	1	0,4
14	Осмотр (консультация) врача- физиотерапевта	1	0,4

15	Прием (осмотр, консультация) врача детского эндокринолога первичный	1	1
16	Прием (осмотр, консультация) врача-ортодонта первичный	1	0,4
17	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского первичный	1	1
18	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный	1	1
19	Прием (осмотр, консультация) врача детского кардиолога повторный	1	0,5
20	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	1	0,5
21	Прием (осмотр, консультация) врача-психотерапевта повторный	1	0,4
22	Прием (осмотр, консультация) врача-психиатра детского повторный	1	0,4
23	Прием (осмотр, консультация) врача сурдолога-оториноларинголога повторный	1	0,4
24	Прием (осмотр, консультация) врача травматолога-ортопеда повторный	1	0,4
25	Прием (осмотр, консультация) врача детского уролога-андролога повторный	1	0,4
26	Прием (осмотр, консультация) врача детского эндокринолога повторный	1	0,5
27	Прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога детского повторный	1	0,5
28	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный	1	0,5

Применение химреактивов и медицинских расходных материалов

№ п/п	Наименование химреактивов и медицинских расходных материалов	Усредненное количество	Коэффициент частоты использования
-------	--	------------------------	-----------------------------------

			ния
1	Химреактивы и медицинские расходные материалы, необходимые для получения из донорской крови тромбоцитарной взвеси	4	0,7
2	Химреактивы и медицинские расходные материалы, необходимые для получения из донорской крови эритроцитарной взвеси	1	0,5
3	Химреактивы и медицинские расходные материалы, необходимые для получения продукта экстракорпорального фотофереза	8	0,5

Применение лекарственных препаратов

№ п/п	Наименование лекарственного препарата	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Коэффициент частоты использования
1	Циклофосфамид, порошок для приготовления раствора для инъекций	400	1600	мг	0,5
2	Метотрексат, таблетки и флаконы	10	40	мг	0,5
3	Преднизолон, таблетки	30	900	мг	1
4	Циклоспорин, раствор для приема внутрь, капсулы	100	3100	мг	0,7
5	Такролимус, капсулы	1	30	мг	0,7
6	Микофенолята мофетил, таблетки	1000	30 000	мг	0,7
7	Иматиниб, таблетки и капсулы	400	12 000	мг	0,4

8	Руксолитиниб, таблетки	10	300	мг	0,4
9	Ритуксимаб, концентрат для приготовления раствора для инфузий	400	1600	мг	0,4
10	Ленограстим, порошок для инъекций	263	789	мкг	0,4
11	Кальция фолинат, порошок для инъекций	25	100	мг	0,5
12	Ацикловир, лиофилизат, раствор для инфузий	750	10 500	мг	1
13	Ганцикловир, лиофилизат, раствор для инфузий	300	12 000	мг	0,5
14	Ганцикловир, таблетки покрытые оболочкой	500	15 000	мг	0,5
15	Валацикловир, таблетки покрытые оболочкой	1000	30 000	мг	0,5
16	Иммуноглобулин человека нормальный, раствор для инфузий	15	15	Гр	1
17	Амоксициллин, капсулы, гранулят	1000	30 000	мг	1
18	Азитромицин, капсулы	250	7500	мг	0,7
19	Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), таблетки	150	1800	мг	1
20	Флуконазол, капсулы	200	6000	мг	0,7
21	Вориконазол, таблетки	400	12000	мг	0,5
22	Микафунгин	50	1500	мг	0,4
23	Кальция карбонат + колекальциферол, таблетки	500	15000	мг	0,7
24	Омепразол, капсулы	20	600	мг	0,7
25	Золедроновая кислота, концентрат для приготовления раствора для инфузий	4	4	мг	1
26	Аминокислоты для парентерального питания + жировые эмульсии для	1500	21000	мл	0,4

	парентерального питания + декстроза + минералы, эмульсия для инфузий, контейнеры 3-камерные (по показаниям)				
27	Поливитамины (парентеральное питание), эмульсия для инфузий, ампулы (по показаниям)	1	14	ампула	0,5
28	Поливитамины (парентеральное питание), лиофилизат, порошок для приготовления раствора для инфузий (по показаниям)	1	14	ампула	0,5
29	Аминокислоты для парентерального питания + жировые эмульсии для парентерального питания + декстроза + минералы, эмульсия для инфузий, контейнер пластик трехкамерный (по показаниям)	1540	1540	мл	0,4
30	Монтелукаст, таблетки	5	140	мг	0,5

Лечение пациента

№ п/п	Наименование	Усредненная кратность применения
1	Пребывание пациента в отделении ТГСК или дневном стационаре	30

Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту производился в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации.

№ п/п	Наименование статей расходов	Объем финансовых затрат на одного пациента, тыс. руб.
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	1 214,304
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	723,619
3	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	
4	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, прочие работы услуги и т.д.), связанные с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	392,911
	ИТОГО:	2 330,834

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 60 пациентов составляет **139 850,040 тысяч рублей.**

В том числе:

2016 год (20 пациентов) – **46 616,680 тысяч рублей;**

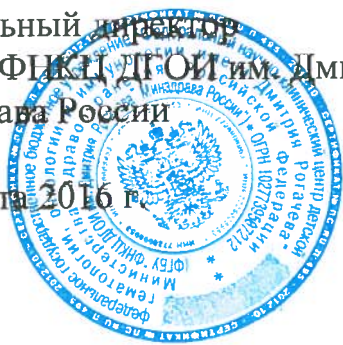
2017 год (20 пациентов) – **46 616,680 тысяч рублей;**

2018 год (20 пациентов) – **46 616,680 тысяч рублей.**

Подпись руководителя
федеральной медицинской организации

Генеральный директор
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России

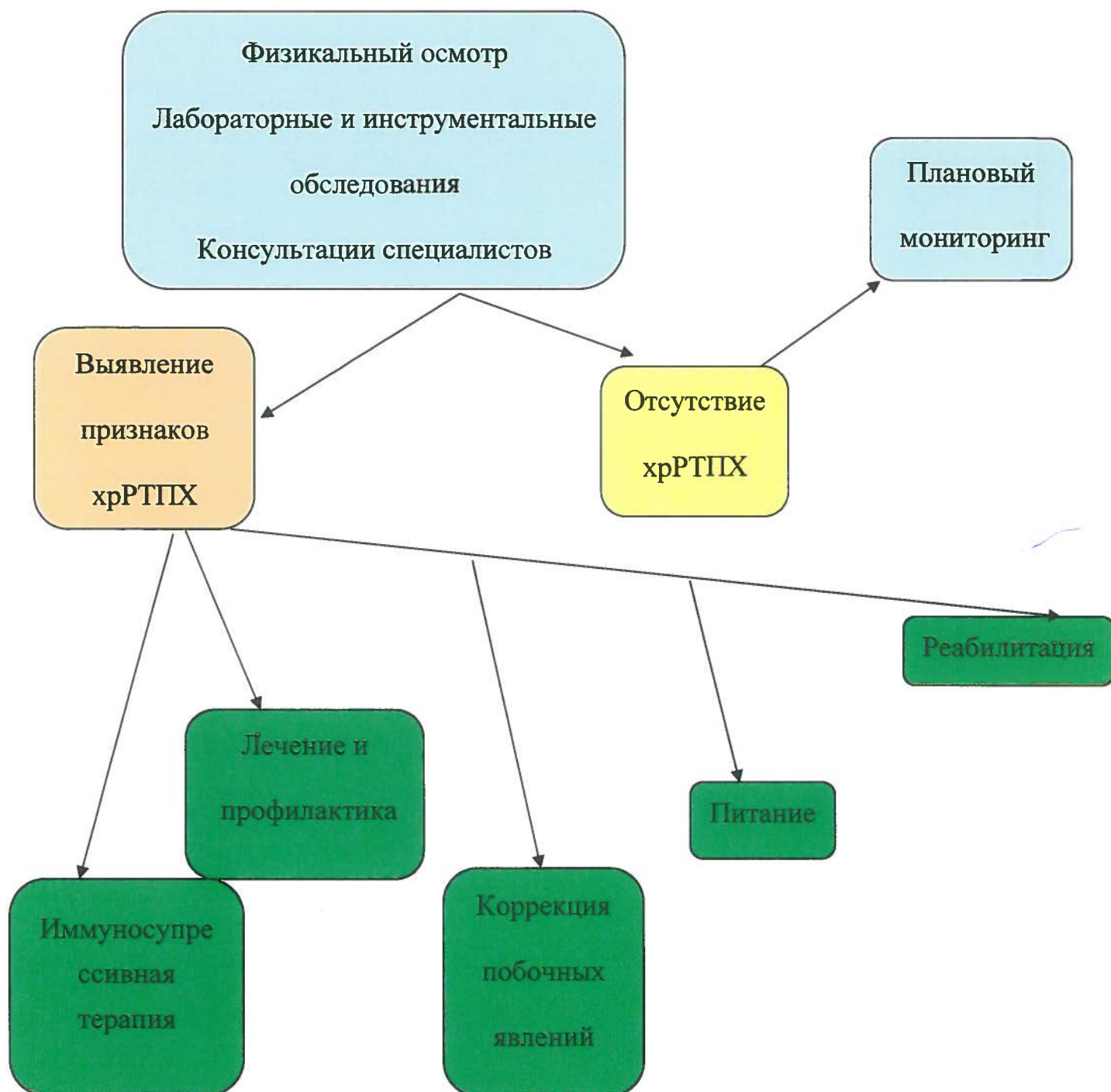
«1» марта 2016 г.
М.П.



А.Г. Румянцев

Приложение

Логистика выявления, лечения и реабилитации пациентов с хрРТПХ



Регистрационная карта пациента

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации «Диагностика и лечение хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей»

Персональные данные ПИН МИС ФНКЦ

Фамилия Имя Отчество

Дата рождения Пол Дата трансплантации

Диагноз

Дата диагноза

Статус заболевания перед выполнением трансплантации

Тип донора

Реципиент Донор

Пол

Возраст

HLA	A	B	C		A	B	C

DR	DQ

Группа крови

CMV IgG

EBV IgG

Toxo IgG

Трансплантат

Источник трансплантата

Обработка трансплантата

Клеточный состав трансплантата

Нуклеары *10E9	
CD34*10E6/кг	
CD3*10E6/кг	

Кондиционирование

Профилактика РТПХ

Препарат	Сроки введения
----------	----------------

Дата приживления

Инфекционные осложнения

Дата	Локализация	Верификация

острая РТПХ	Локализация	Степень
	Кожа	
	Кишечник	
	Печень	
	Общая	

Терапия		Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию
---------	--	----------	------	--------------	------------------

Хроническая РТПХ		Дата диагноза	Степень
	день возникновения	Кожа	
		Суставы	
		Глаз	
		Кишечник	
		Печень	
		Легкие	
		Придатки кожи	
		Склеродерма	

Терапия 1-й линии		Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию
-------------------	--	----------	------	--------------	------------------

		Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию
--	--	----------	------	--------------	------------------

		Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию
--	--	----------	------	--------------	------------------

Терапия 2-й линии		Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию
-------------------	--	----------	------	--------------	------------------

		Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию
--	--	----------	------	--------------	------------------

Препарат	Доза	Длительность	Ответ на терапию
----------	------	--------------	------------------

ЭКФ

Дата начала

Количество сеансов

Ответ на терапию

Рецидив

Дата

Локализация

Смерть

Да
Нет

Дата