

*На правах рукописи*

Кудинова Татьяна Владимировна

**ФУНКЦИЯ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ  
У ДЕТЕЙ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ  
НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ  
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

3.1.21 - Педиатрия

3.1.28 - Гематология и переливание крови

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

**Скворцова Юлия Валериевна** - доктор медицинских наук

**Карелин Александр Федорович** - кандидат медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Куличенко Татьяна Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор РАН, начальник управления по реализации функций Национального медицинского исследовательского центра по педиатрии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Саржевский Владислав Олегович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии, заместитель главного врача по онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.1.025.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России по адресу 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д.1 и на сайте [www.fnkc.ru](http://www.fnkc.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Жуков Николай Владимирович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Проблема онкологических заболеваний является одной из наиболее актуальных как у взрослых, так и у детей. В соответствии со статистическими данными, ведущее место у детей среди всех злокачественных новообразований отводится острым лейкозам (ОЛ).

Приобретенная идиопатическая апластическая анемия (ПИАА), напротив, является редким заболеванием с частотой 2-6 на 1000 тыс. детей в год, но, как и в случае с онкологическими заболеваниями, для ее лечения необходимы современные схемы терапии.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) – это один из эффективных методов, при котором излечивающий потенциал при острых лейкозах высокого риска и рефрактерных формах, а также при ПИАА и других незлокачественных заболеваниях достигает 80-90%. В основе данного метода лежит частичное или полное замещение кроветворения реципиента гемопоэтическими стволовыми клетками родственного или неродственного донора. Также пациентам необходимо предварительное проведение цитостатической и/или лучевой терапии (ЛТ) для достижения миелосупрессии, иммуносупрессии, что необходимо для возможности приживания трансплантата. При использовании вышеописанного метода лечения общая 10-летняя выживаемость достигает 80-90%, но сопровождается появлением последствий токсического воздействия на различные органы и системы, в том числе лёгкие.

В условиях успешного применения антибактериальной и противогрибковой терапии ранние осложнения со стороны лёгких излечиваются всё более успешно, и наиболее актуальным остаётся проблема развития поздних неинфекционных осложнений со стороны дыхательной системы. Субклиническое поражение легких на поздних сроках после ТГСК выявлено у трети обследованных детей и реже, чем у взрослых, является летальным, однако может быть причиной инвалидизации и снижения качества жизни пациентов.

В основе современной классификации респираторных осложнений лежит оценка функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии, по данным которой поздние неинфекционные осложнения со стороны дыхательной системы разделяются на 2 группы: 1) обструктивная дыхательная недостаточность со снижением объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>) и индекса Генслера (FEV<sub>1</sub>/FVC) при нормальных показателях форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ, FVC), являющаяся результатом обструкции мелких дыхательных путей после прямого иммунного повреждения донорскими Т-клетками или непрямого следствия хронической реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ); 2) рестриктивная дыхательная недостаточность, проявляющаяся в снижении FVC (< 80 %) и увеличении соотношения FEV<sub>1</sub>/FVC > 70 .

Таким образом, известны патогенез и сроки появления вентиляционных нарушений, однако ЛТ и химиотерапия могут также ухудшать проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны со снижением диффузионной способности легких (ДСЛ). Из-за возникающей гипоксемии страдают органы, в первую очередь мозг и сердце, нормальное функционирование которых требует повышенного снабжения кислородом, что также важно учитывать для своевременной коррекции сопроводительного лечения.

В источниках литературы комплексная оценка функции дыхательной системы у детей с различными онкологическими и гематологическими заболеваниями на различных сроках после алло-ТГСК освещена недостаточно, что и представляет актуальность настоящего исследования.

**Цель исследования:** обосновать эффективность исследования функции внешнего дыхания с расширенным применением методов функциональной диагностики у детей с гематологическими заболеваниями после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

**Задачи исследования:**

1. Оценить показатели вентиляционной функции легких методами спирометрии и импульсной осциллометрии, а также диффузионной способности и эффективности работы дыхательных мышц до и на различных сроках после алло-ТГСК.
2. Провести анализ структуры изменений ФВД у пациентов с различными нозологиями (острыми лейкозами и ПИИАА) в зависимости от возраста, пола и предшествующего алло-ТГСК функционального состояния легких.
3. Выявить основные факторы риска развития вентиляционных нарушений после алло-ТГСК.
4. Определить взаимосвязь между расширенными данными функциональной диагностики и ранним выявлением неинфекционных поражений легких.
5. Определить влияние нарушений функции внешнего дыхания на общую и бессобытийную выживаемость пациентов после алло-ТГСК.

**Научная новизна.** Впервые в России будет дана комплексная оценка функционального состояния дыхательной системы, в том числе с использованием импульсной осциллометрии и определением диффузионной способности легких, у детей с гематологическими заболеваниями на различных сроках после алло-ТГСК.

**Практическая значимость.** Результаты исследования могут быть использованы для формирования групп риска пациентов по развитию респираторных осложнений и ранней диагностики поражения дыхательной системы после ТГСК, что послужит основанием для

начала профилактики и назначения своевременной терапии РТПХ. Подобный подход может способствовать увеличению общей бессобытийной выживаемости детей после трансплантации.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. В процессе длительного наблюдения после аллогенной ТГСК более ранние и тяжелые нарушения структуры вентиляционных нарушений развивались по обструктивному типу и зарегистрированы у детей с острыми лейкозами.

2. В структуре изменений ФВД для пациентов мужского пола более характерны вентиляционные нарушения по обструктивному типу, для пациентов женского пола – изменение диффузионной способности легких. У детей старше 10 лет обструктивные нарушения чаще диагностированы методом импульсной осциллометрии, тогда как для пациентов до 10 лет наибольшей информативностью обладал метод спирометрии. Наличие исходных нарушений не было ассоциировано с прогрессированием возникающих после алло-ТГСК функциональных легочных изменений.

3. Развитие обструктивных вентиляционных нарушений функции внешнего дыхания связано с такими факторами риска, как мужской пол пациента и вид нозологии (острые лейкозы)

4. При использовании расширенного функционального исследования дыхательной системы наиболее ранние и необратимые изменения соответствовали поражению нижних дыхательных путей и нарушению диффузионной способности легких у пациентов с острыми лейкозами. В 66% случаев изменения показателей ФВД были зарегистрированы ранее клинических проявлений неинфекционного поражения легких.

5. Не выявлено влияния нарушений функции внешнего дыхания на общую и бессобытийную выживаемость пациентов в течение двух лет после алло-ТГСК.

**Внедрение в практику.** Материалы диссертации внедрены в работу Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – профессор, д.м.н. Грачев Н.С. (с 18.06.2024), ранее - профессор, д.м.н. Новичкова Г.А., главный врач - д.м.н. Литвинов Д.В.), Лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» (директор – к.м.н. Карелин А.Ф.).

**Апробация диссертации.** Результаты исследования доложены на X Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции «Функциональная диагностика – 2018», Научно-практической конференции с международным участием «Первичные иммунодефициты – на стыке специальностей», VI Объединенного конгресса РОДОГ, I Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты реабилитации пациентов гематологического и онкологического профилей», 17 Общероссийской конференции Flores Vitae. Педиатрия и

неонатология, XIII Российской научно-практической конференции с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация – 2025».

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 оригинальных статей в журналах, рекомендованных ВАК. Также получен патент на изобретение «Способ оценки эффективности работы дыхательной мускулатуры у детей».

**Личный вклад автора.** Автор непосредственно участвовал в формулировании цели и задач исследования, наборе клинического материала, создании базы данных пациентов, статистической обработке данных, анализе и интерпретации полученных данных, подготовке публикаций и докладов по теме диссертации.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, включая собственные запатентованные данные по исследованию эффективности работы дыхательных мышц у здоровых детей, рабочей главы с 11 подглавами с результатами собственных исследований и клиническими примерами, обсуждения полученных результатов, заключением, выводами, практическими рекомендациями, списком условных сокращений и обозначений, списком литературы. Диссертация содержит 76 таблиц и 28 рисунков. Библиографический указатель включает 177 литературных источников.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертация выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (генеральный директор - профессор, д.м.н. Н.С. Грачев (с 18.06.2024), ранее – профессор, д.м.н. Г.А. Новичкова, главный врач – д.м.н. Д.В. Литвинов) и в Лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (директор – к.м.н. А.Ф. Карелин). Обследовано 106 детей, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ» и ЛРНЦ «Русское поле». В данную группу включено 40 (37,7%) детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 32 (30,2%) человека с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 34 ребенка (32,1%) с ПИАА. Возраст детей варьировал от 5 до 17 лет (медиана  $12,5 \pm 2,8$  лет). В исследуемой группе было 52 мальчика (49,1%) и 54 девочки (50,9%). 51 (48%) пациенту аллогенная ТГСК была проведена от гаплоидентичного донора, после трансплантации от родственного совместимого донора обследовано 30 (28%) человек, после ТГСК от неродственного полностью совместимого донора - 25 (24%) детей. Оценку функции внешнего

дыхания проводили всем пациентам до ТГКС, через 30, 60, 90, 180 суток, 1 год и далее более чем через 2 года после нее. Перед каждым исследованием измеряли рост, вес пациентов и высчитывали индекс массы тела для определения должных значений.

В исследование были включены пациенты с острыми лимфобластным, острым миелобластным лейкозами и ПИАА в возрасте 5 лет и старше с подписанным информированным согласием у детей старше 14 лет и ухаживающего за ними родителя или подписанное информированное согласие ухаживающего родителя ребенка в возрасте до 14 лет. Критериями исключения были: возраст обследованных менее 5 лет, повторные ТГСК и рецидив ОЛ, психические заболевания пациента, диагностированные психиатром и требующие медикаментозной терапии, бронхиальная астма, хронические заболевания дыхательной системы в анамнезе, тяжелый соматический статус пациента, отсутствие информированного согласия на проведение исследования. Часть пациентов выбыла из наблюдения по разным причинам, из них 4 человека - в связи с летальным исходом вследствие инфекционных осложнений и последующего развития полиорганной недостаточности. В период от 30 до 90 суток после алло-ТГСК основной причиной пропуска контрольных точек обследования было тяжелое состояние детей. Через 60 дней динамического контроля получено малое число наблюдений, эти данные не вошли в анализ. После 6 месяцев пациенты пропускали очередное обследование, в большинстве случаев, в связи с выпиской из стационара по месту жительства в отдаленные регионы. Количество детей и методы исследования ФВД в разные периоды динамического исследования представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Объем и структура исследования

Метод исследования ФВД \ Контрольная точка обследования, количество пациентов	До ТГСК	30 суток после ТГСК	90 суток после ТГСК	6 месяцев после ТГСК	1 год и более после ТГСК
Спирометрия	106	73	75	79	98
Импульсная осциллометрия (ИОМ)	102	66	71	77	95
Исследование эффективности работы дыхательных мышц (ЭРДМ)	87	57	64	69	83
Исследование диффузионной способности легких (ДСЛ)	72	46	50	51	66

## Статистическая обработка результатов

Обработка и статистический анализ данных проведены в программах Microsoft Office Excel 2016 и RStudio Server 1.3.959. Качественные величины описаны количествами и частотами. Симметрично распределённые количественные величины – средними стандартными отклонениями, минимумом и максимумом. Несимметрично распределённые количественные величины – медианами и квартилями. Симметричность распределения определена глазомерно. Анализ различий по группам для качественных величин проводили при помощи теста хи-квадрат и точного теста Фишера. Анализ различий количественных величин по группам проводили с помощью знаково-рангового теста Манна-Уитни, в случае сравнения данных одних и тех же пациентов в разных точках исследования применяли тест Манна Уитни для парных наблюдений. Оценка средних проведена при помощи линейной регрессии со мешанными эффектами, зависящими от пациента (mixed effects model). Общая и бессобытийная выживаемость, а также кумулятивная частота событий описывались по методу Каплана-Майера и, если необходимо, оценивались при помощи логрангового теста. При проверке нескольких гипотез одновременно р-значения указывали с поправкой Бонферони на множественные сравнения. В связи с малым числом наблюдений из-за пропуска пациентами контрольных точек исследования по причине рецидива, отторжения, неприживления трансплантата, повлекших повторную ТГСК, тяжёлого состояния и смерти пациентов, а также их потери из-под наблюдения для оценки ФВД был использован тест Манна-Уитни для парных данных в двух точках – до ТГСК и через два года (р-значения с корректировкой Бонферрони-Хольма на множественные сравнения). Уровень статистической значимости принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Показатели функции внешнего дыхания у детей в разных возрастных группах

В литературных источниках имеются сведения, что течение онкогематологических заболеваний, их исходы после проведения аллогенной ТГСК и осложнения могут иметь различия в зависимости от возраста пациентов. В связи с этим все обследованные пациенты были разделены в соответствии с возрастом на две группы. В первую, которая составила 30 человек, вошли дети от 5 до 10 лет. Остальные 76 пациентов в возрасте старше 10 лет составили вторую группу. В каждой из этих групп проанализировали основные показатели комплексного исследования функции легких. Стоит отметить, что из-за технической сложности выполнения исследование диффузионной способности легких удалось провести лишь каждому третьему ребенку до 10 лет.

При сравнительном анализе полученных результатов во всех контрольных точках динамического контроля достоверные различия ( $p < 0,05$ ) были установлены для показателя СОС 25-75% спирометрии. Этот параметр у детей младше 10 лет был значимо ниже в течение всего периода наблюдения. Также у этих пациентов отмечено достоверное ухудшение СОС 25-75% к году от момента ТГСК при сравнении с предтрансплантационными данными обследованных этой же группы. Подобной отрицательной динамики у детей более старшего возраста достоверно не выявлено. Значимых различий других показателей спирометрии между двумя группами пациентов также не получено (Рисунок 1).

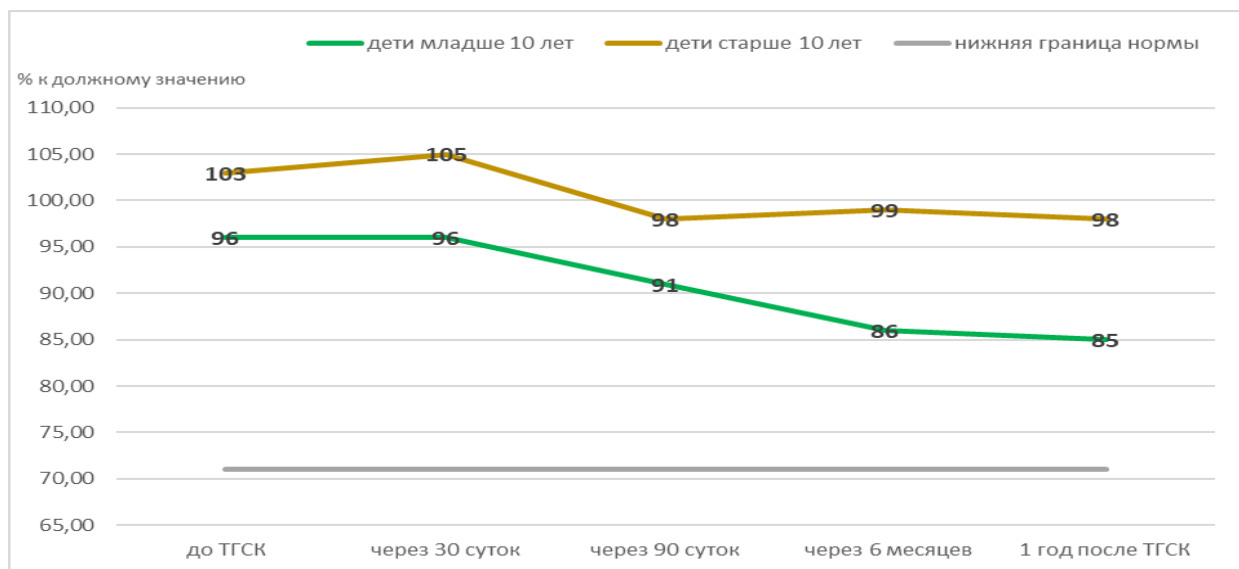


Рисунок 1 - Динамика изменений медиан показателя СОС 25-75% спирометрии после аллогенной ТГСК в зависимости от возраста пациентов

При анализе вентиляционной функции легких методом импульсной осциллометрии между указанными группами отмечены достоверные различия для параметра X5Hz (реактанс, реактивное сопротивление дыхательных путей при частоте подаваемых осцилляций 5 Гц). Данный показатель, повышение которого может свидетельствовать о наличии обструктивных нарушений, был значимо хуже у детей старше 10 лет в течение всего срока наблюдения. У этих же пациентов выявлена отрицательная динамика к 90 суткам после ТГСК, достигая максимальных изменений к 6 месяцам контроля с последующим неполным восстановлением до исходных значений к году наблюдения. У обследованных младше 10 лет параметры ИОМ были стабильны во всех контрольных точках и не имели достоверных отличий от результатов исследования, проведенного до ТГСК (Рисунок 2).

Другие параметры импульсной осциллометрии, диффузионной способности легких и эффективности работы дыхательных мышц в обеих группах в течение всего периода наблюдения значимо не отличались.

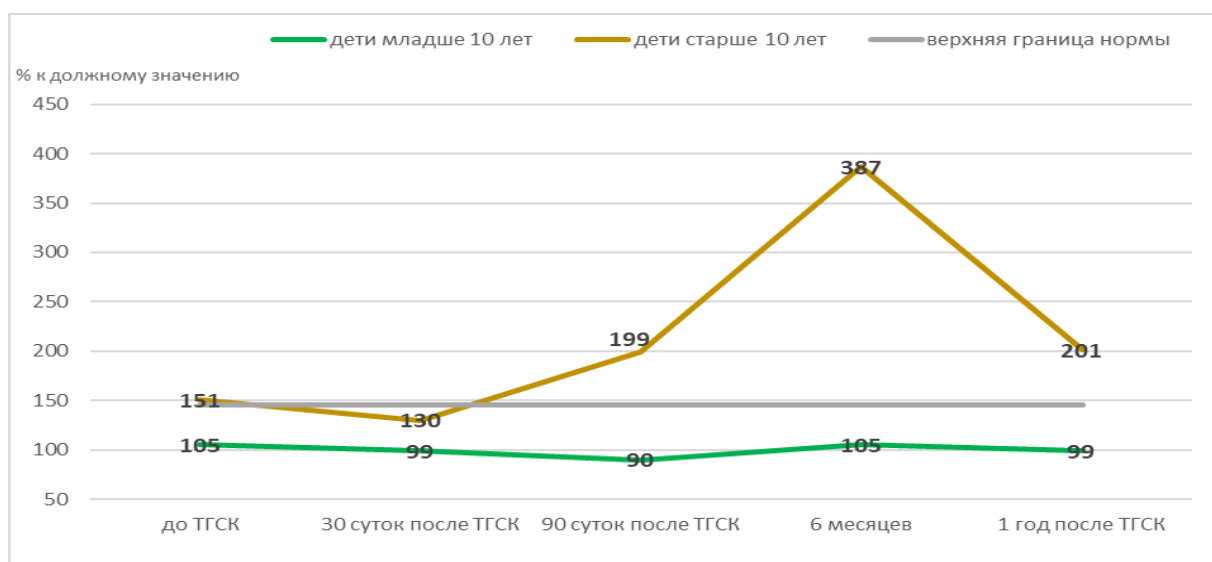


Рисунок 2 - Динамика изменений медиан реактанса импульсной осциллометрии после аллогенной ТГСК в зависимости от возраста пациентов

Таким образом, основные достоверные различия показателей получены для исследований спирометрии и импульсной осциллометрии, динамические изменения которых носили разнонаправленный характер в разных возрастных группах. Это может быть объяснено снижением эластических свойств дыхательных путей у более старших детей на фоне специфической терапии, что и отражено в увеличении реактивного сопротивления, по данным ИОМ.

#### **Сравнение изменений параметров функции внешнего дыхания в зависимости от наличия вентиляционных нарушений до аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток**

Обследованные пациенты были разделены на две группы в зависимости от показателей вентиляционной функции легких до ТГСК. В одну группу (n=71; 67%) вошли пациенты с нормальными показателями ФВД. Другую группу (n=35; 33%) составили дети, которые имели отклонения от нормы, по данным спирометрии и импульсной осциллометрии. У всех из них были выявлены нарушения по обструктивному типу. Указанные изменения в большинстве случаев были обусловлены ранее перенесенными и предшествующими алло-ТГСК инфекционными заболеваниями дыхательной системы, в частности, эпизодами пневмонии и рецидивирующими бронхитами различной этиологии. У части детей в анамнезе зарегистрированы осложнения неинфекционного генеза. Так, у двух пациентов была тромбоэмболия ветвей легочных артерий, еще у 3 обследованных – фиброзно-спаечные поствоспалительные изменения, и один ребенок перенес респираторный дистресс-синдром с

интерстициальным отеком легких. У 14 детей отсутствовали указания на наличие каких-либо нарушений со стороны дыхательной системы.

При длительном анализе спирометрии в контрольных обследованиях у этих детей сохранялись достоверно ( $p < 0,05$ ) более низкие показатели  $ОФВ_1$  и  $СОС 25-75\%$  по сравнению с пациентами без исходных нарушений (Рисунок 3, Рисунок 4).

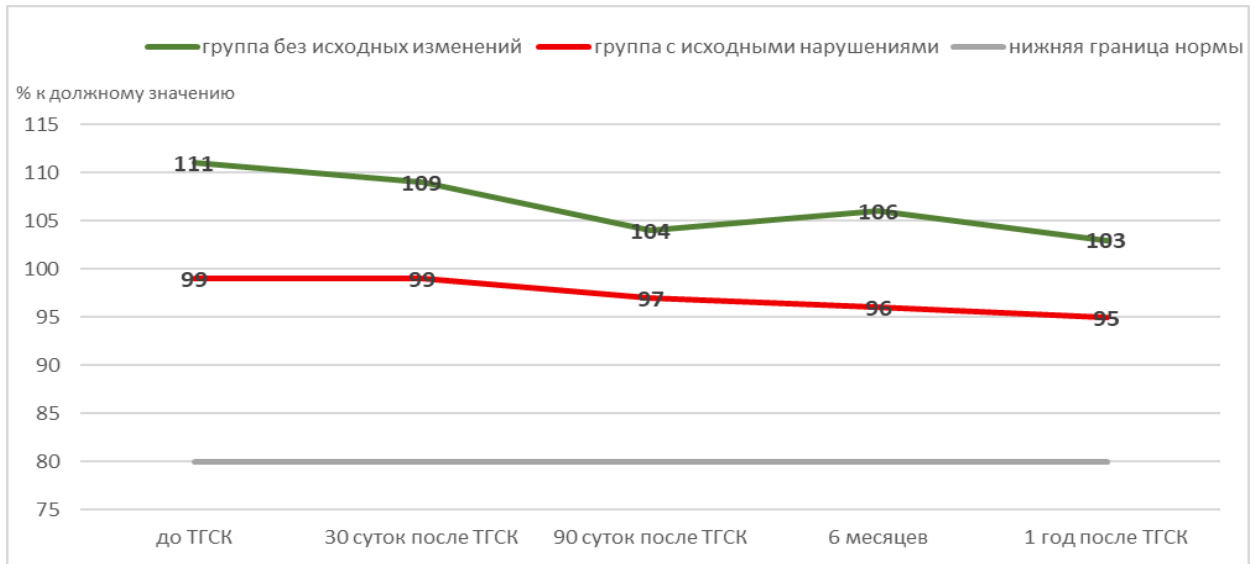


Рисунок 3 - Динамика изменений показателя  $ОФВ_1$  спирометрии в зависимости от исходных нарушений перед аллогенной ТГСК

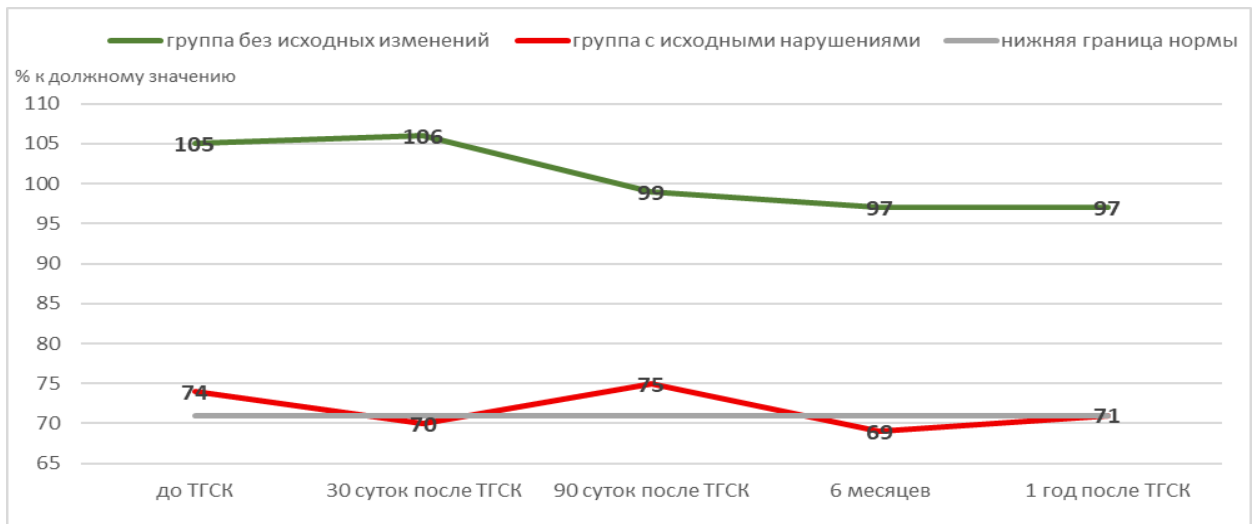


Рисунок 4 - Динамика изменений показателя  $СОС 25-75\%$  спирометрии в зависимости от исходных нарушений перед аллогенной ТГСК

Значимое снижение параметра форсированной ЖЕЛ у детей, имеющих нарушения ФВД до алло-ТГСК, наблюдали только к году наблюдения (Рисунок 5).

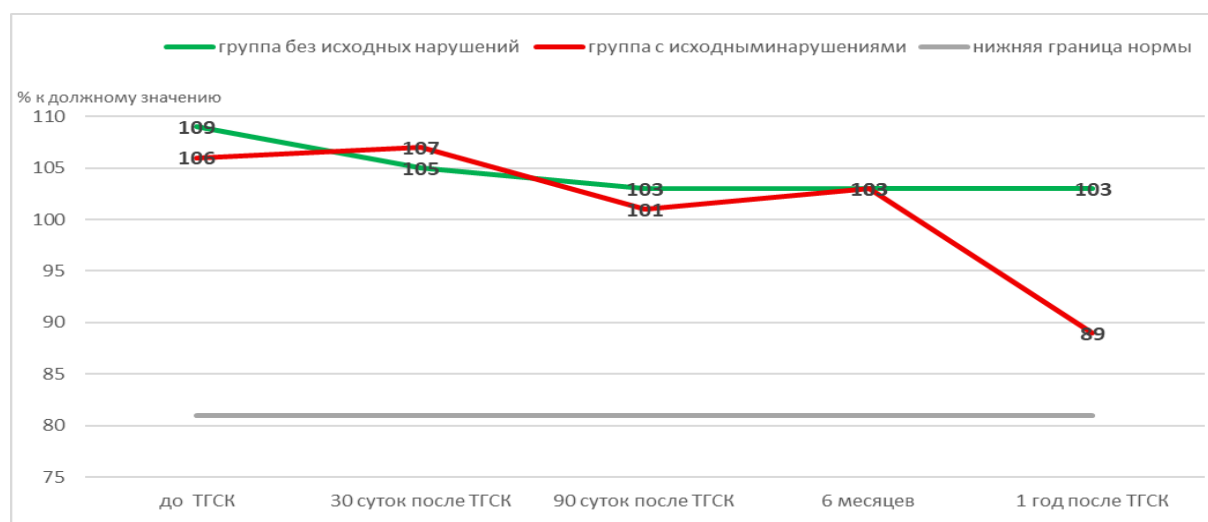


Рисунок 5 - Динамика изменений медиан показателя ФЖЕЛ спирометрии в зависимости от исходных нарушений перед аллогенной ТЛТХ

Изменения результатов импульсной осциллометрии имели свои отличительные особенности. Так, медианы реактивного сопротивления дыхательных путей были ожидаемо выше у детей с исходными нарушениями, а начиная с 6 месяцев, наблюдали лишь дальнейшее прогрессирующее ухудшение параметров ИОМ.

У пациентов нормальными параметрами ФВД перед ТЛТХ превышение границы нормальных значений медиан реактанса зарегистрировано через 90 суток динамического контроля. Через полгода ухудшение достигало пика, превосходя нарушения ИОМ у детей с исходными обструктивными изменениями в этот же период наблюдения. Далее отмечали снижение медиан реактанса с неполным восстановлением до предтрансплантационных значений (Рисунок 6).

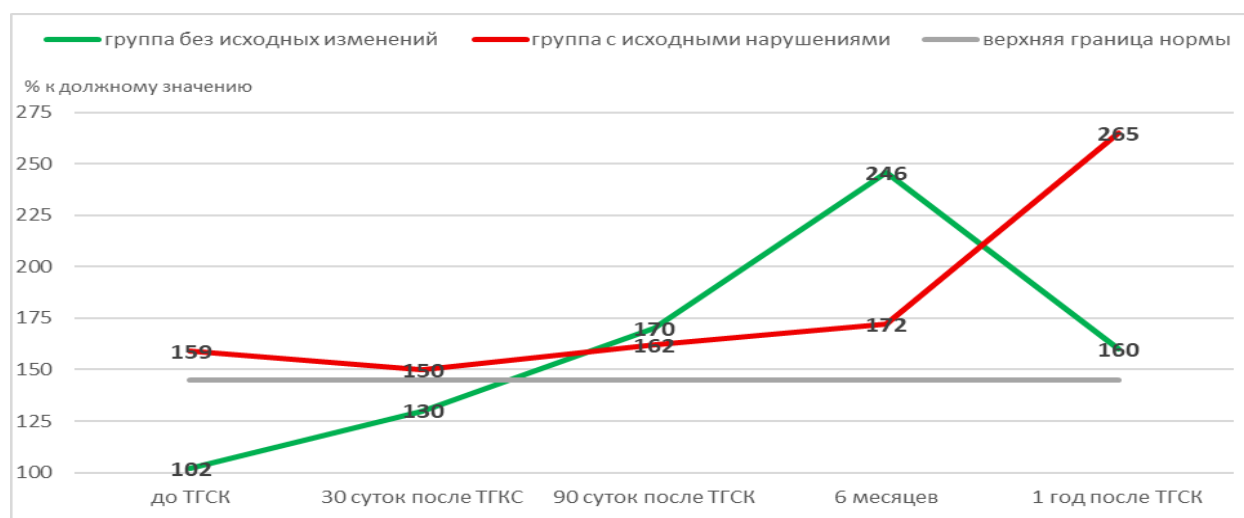


Рисунок 6 - Динамика изменений медиан реактивного сопротивления импульсной осциллометрии в зависимости от исходных нарушений перед аллогенной ТЛТХ

Таким образом, по данным спирометрии, у детей с исходными нарушениями во все контрольные точки исследования медианы скоростных параметров и  $ОФВ_1$  были достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже. Медиана показателя форсированной ЖЕЛ достоверно ( $p < 0,05$ ) снижалась к году наблюдения. Медианы показатели импульсной осциллометрии у пациентов с исходными нарушениями были повышены весь период наблюдения, достигая максимума через год от момента алло-ТГСК, при этом у детей без исходных нарушений легочной функции изменения, по данным импульсной осциллометрии, через полгода после ТГСК были более выражены.

### Кумулятивная вероятность развития вентиляционных нарушений и снижения диффузионной способности легких

В обследованной группе пациентов была проведена оценка кумулятивной вероятности (КВ) развития вентиляционных нарушений и снижения диффузионной способности легких.

КВ снижения ФЖЕЛ постепенно нарастала к году наблюдения, составив 14% (95% ДИ 8,2-23%). Также была оценена КВ для каждой нозологической группы детей. Кумулятивная вероятность уменьшения форсированной ЖЕЛ оказалась выше для детей с ОМЛ (26%; 95% ДИ 13-50%) и с ПИАА (13%; 95% ДИ 5,2-33%), тогда как у обследованных с ОЛЛ ДИ составил 5,2% (95% ДИ 1,3-20%) (Рисунок 7).

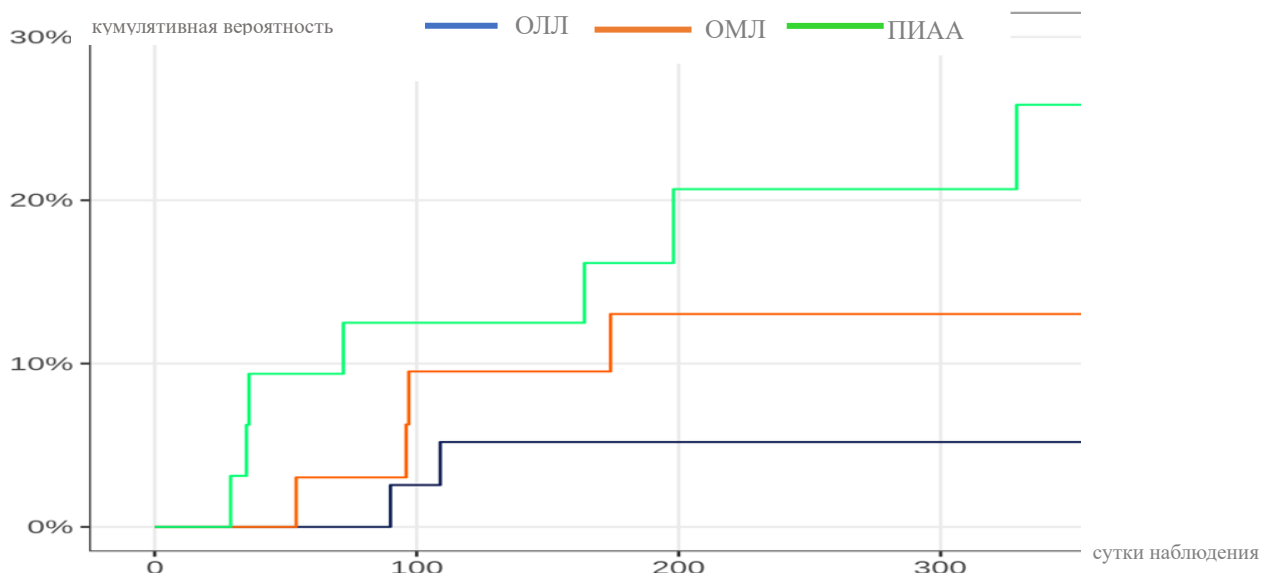


Рисунок 7 - Риск снижения показателя ФЖЕЛ спирометрии после аллогенной ТГСК у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА

Далее была рассчитана КВ для показателя  $ОФВ_1$ . В целом по группе этот показатель увеличивался и через год наблюдения составил 15% (95% ДИ 8,7 – 24%). Наибольшее его нарастание отмечено у пациентов с ОМЛ (26%; 95% ДИ 14 – 50%). У детей с ОЛЛ и ПИАА

кумулятивная вероятность снижения  $ОФВ_1$  равнялась 8,7% (95% ДИ 2,9 – 26) и 9,4% (95% ДИ 3,2 – 28%), соответственно (Рисунок 8).

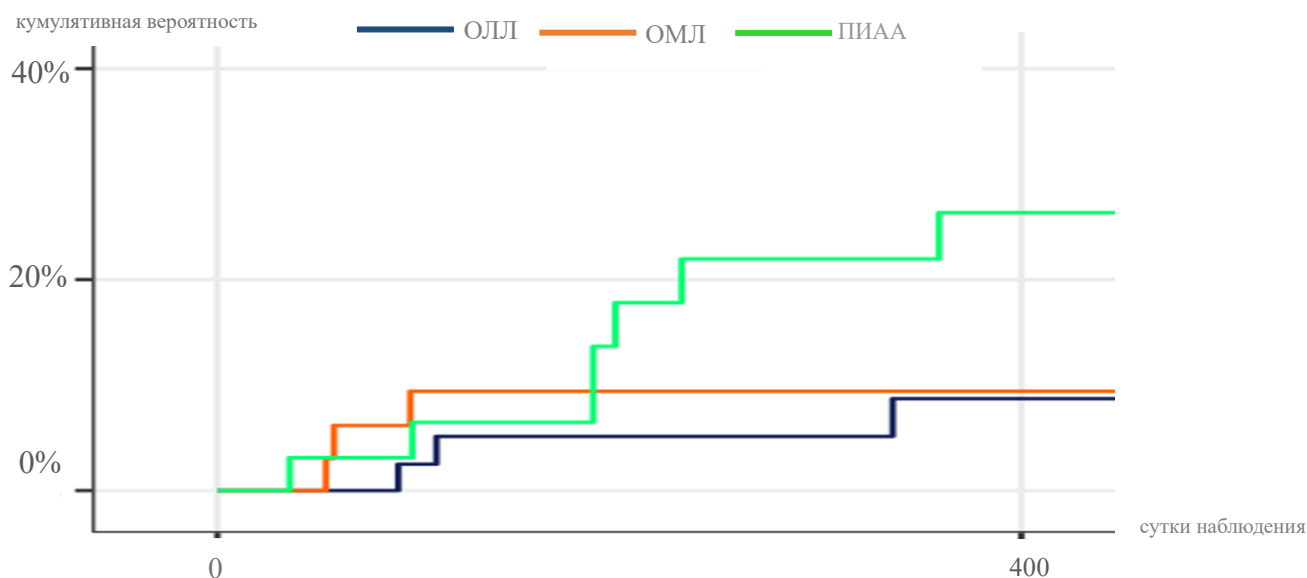


Рисунок 8 - Риск снижения показателя  $ОФВ_1$  спирометрии после аллогенной ТГСК у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА

Максимальная вероятность ухудшения параметров  $СОС_{25-75\%}$  спирометрии и  $X5Hz$  импульсной осциллометрии была в группе пациентов с ОМЛ, составив 30% (95% ДИ 17-54%) и 22% (95% ДИ 11-46%), соответственно. Тогда как у детей с ОЛЛ показатель КВ снижения  $СОС_{25-75\%}$  равнялся 19% (95% ДИ 9,6-37%), а значение КВ повышения  $X5 Hz$  достигало 10% (95% ДИ 4,1 – 26%). Наиболее низкая вероятность формирования обструктивных изменений отмечена у обследованных с ПИАА (КВ снижения  $СОС_{25-75\%}$  составила 12% (95% ДИ 4,9-37%), КВ увеличения  $X5 Hz$  – 8,9% (95% ДИ 3-26%)) (Рисунок 9, Рисунок 10).

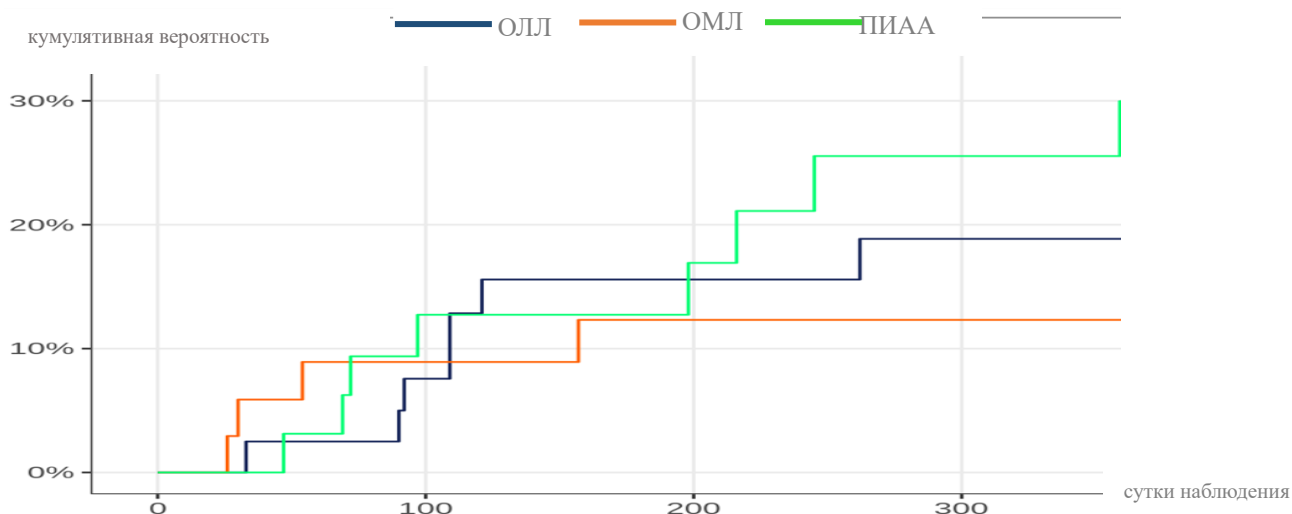


Рисунок 9 - Риск снижения показателя  $СОС_{25-75\%}$  спирометрии после аллогенной ТГСК у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА

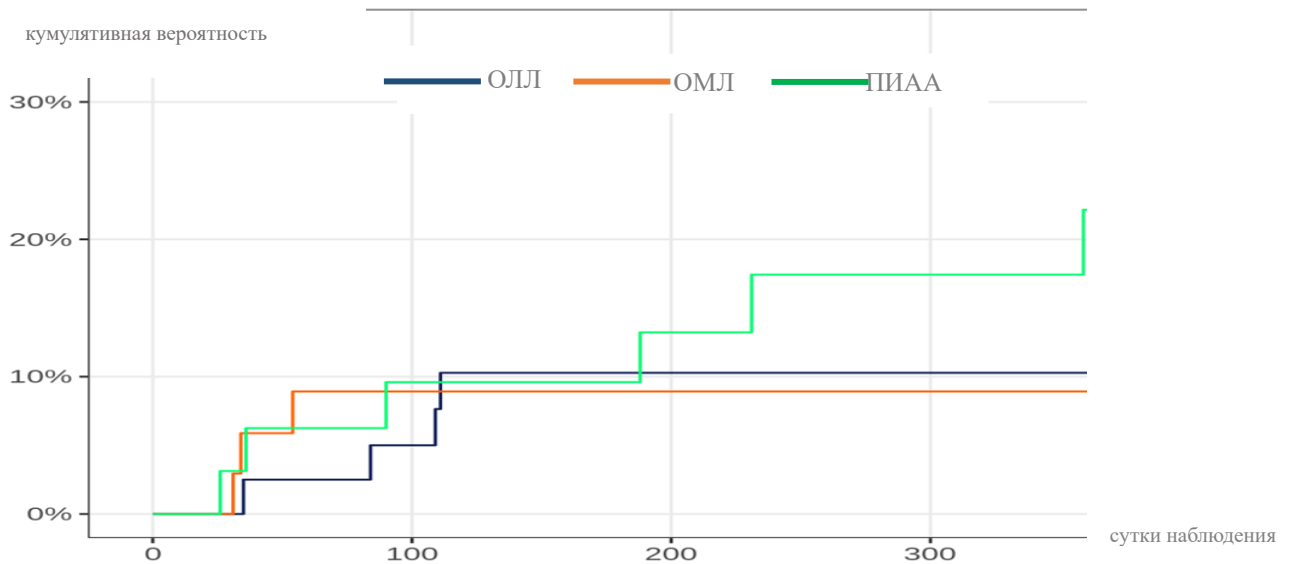


Рисунок 10 - Риск развития обструктивных нарушений, по данным импульсной осциллометрии, после аллогенной ТГСК у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА

При оценке развития нарушения диффузионной способности легких в трех нозологических группах выявлено, что КВ ухудшения ДСЛ у детей с ОЛЛ достигала 44% (95% ДИ 31-63%), в группе ОМЛ составила 42% (95% 28-64%), а у обследованных с ПИАА равнялась 34% (95% ДИ 21-56%) (Рисунок 11).

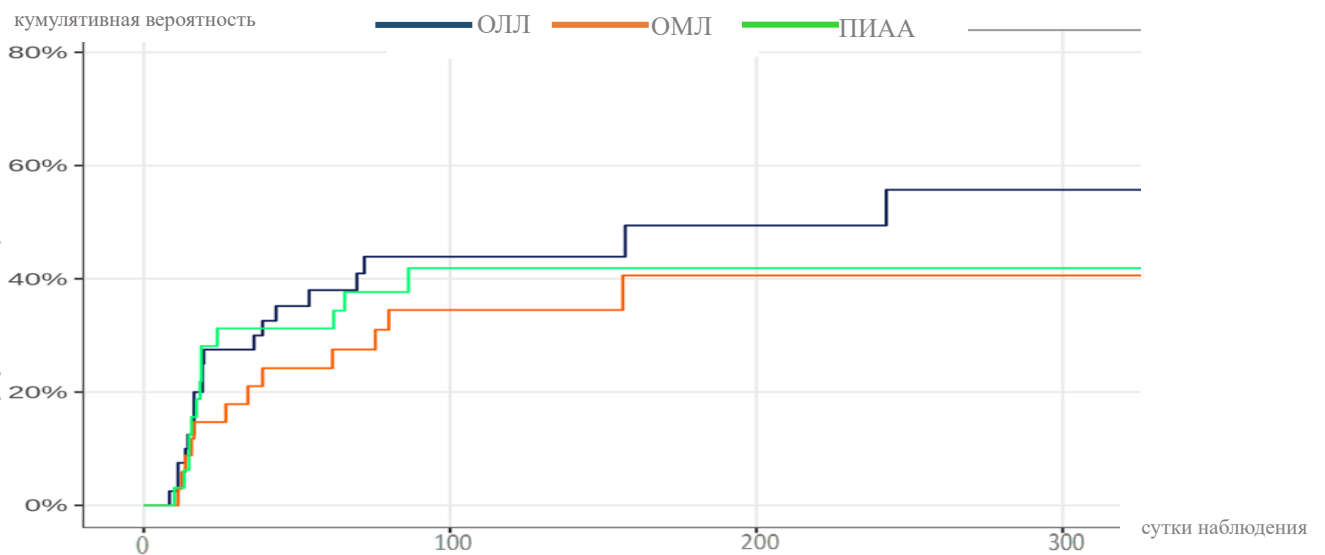


Рисунок 11 - Риск снижения показателя диффузионной способности легких после аллогенной ТГСК у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА

Исходя из вышеизложенного, параметры спирометрии и импульсной осциллометрии к году наблюдения были достоверно хуже у детей с ОМЛ. Показатель ДСЛ к этому периоду был значимо ниже у пациентов острыми лейкозами по сравнению с группой ПИАА.

### Сравнение показателей вентиляционной функции, диффузионной способности легких и исследования эффективности работы дыхательных мышц у детей с острым лимфобластным лейкозом, острым миелобластным лейкозом и приобретенной идиопатической апластической анемией

При сравнении медианы показателей спирометрии у пациентов с острыми лейкозами и ПИАА достоверно ( $p < 0,05$ ) более низкое значение ФЖЕЛ выявлено у детей с ОМЛ до ТГСК и на 30 после нее. Также в группе пациентов с ОМЛ зарегистрированы значимо более низкие показатели  $ОФВ_1$  на 30 суток, через 6 месяцев и 1 год после ТГСК. СОС 25-75% и индекс Генслера в группе ОМЛ был ниже ( $p < 0,05$ ) через 1 год контроля (Рисунок 12, Рисунок 13).

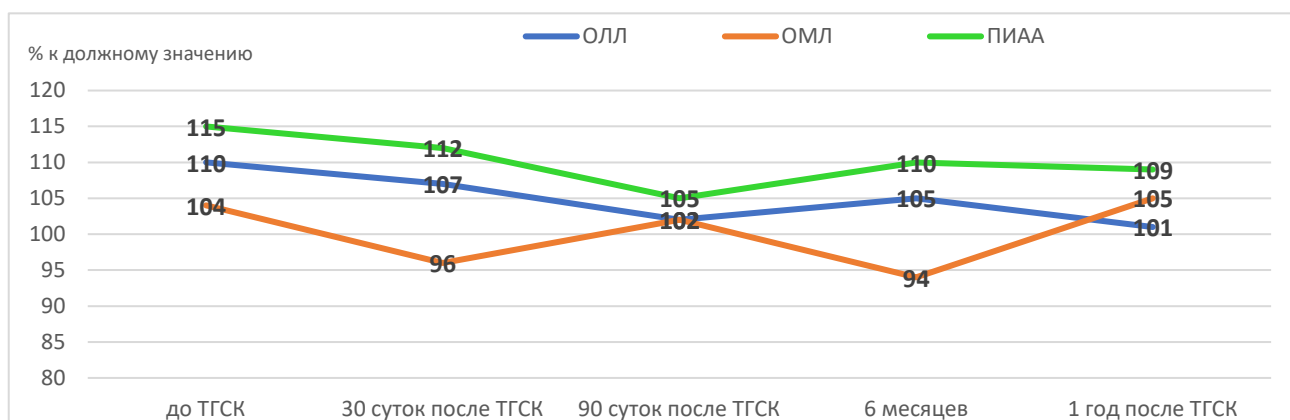


Рисунок 12 - Сравнение медиан форсированной ЖЕЛ спирометрии у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА до аллогенной ТГСК и в различные сроки после нее

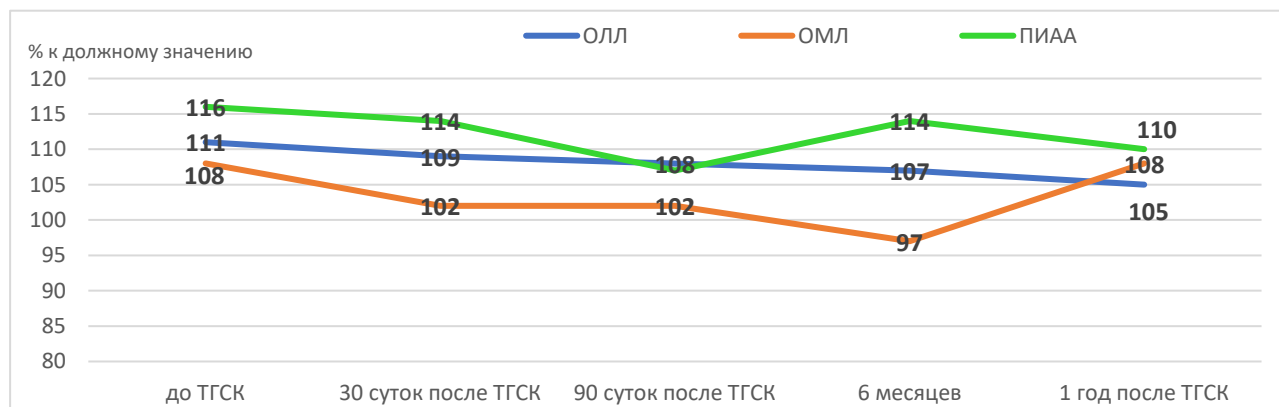


Рисунок 13 - Сравнение медиан  $ОФВ_1$  кривой «поток-объем» у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА до аллогенной ТГСК и в различные сроки после нее

По данным импульсной осциллометрии, показатели бронхиального сопротивления были достоверно ( $p < 0,05$ ) хуже у детей с ОМЛ, чем в группах ОЛЛ и ПИАА, через 1 год наблюдения. Различий медиан других параметров ИОМ не выявлено (Рисунок 14).

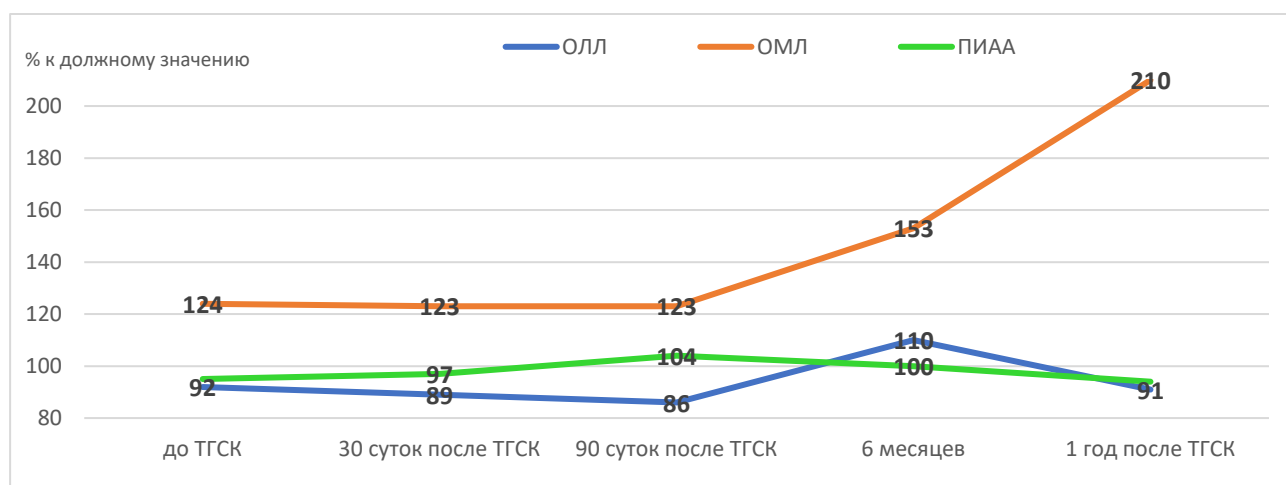


Рисунок 14 - Сравнение медиан реактанса импульсной осциллометрии у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА до аллогенной ТГСК и в различные сроки после нее

Эффективность работы дыхательных мышц у детей с ПИАА к 90 суткам посттрансплантационного наблюдения была достоверно выше ( $p < 0,05$ ) как при спокойном дыхании, так и при нагрузке (выполнении маневра максимальной вентиляции легких). При этом к году наблюдения значимо возрастают показатели  $P_{0,1}$  и  $P_{0,1 \max}$  у детей с острыми лейкозами (Рисунок.15, Рисунок16), что может быть объяснено формированием компенсаторных механизмов на фоне вентиляционных нарушений и снижения диффузионной способности легких.

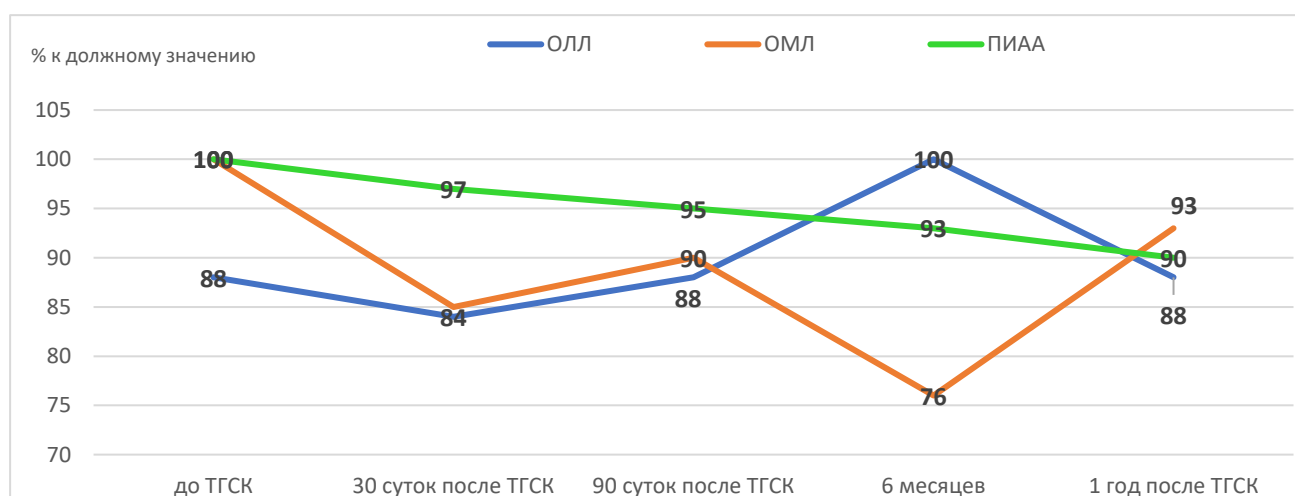


Рисунок 15 - Сравнение медиан эффективности работы дыхательных мышц при спокойном дыхании у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА до аллогенной ТГСК и в различные сроки после нее

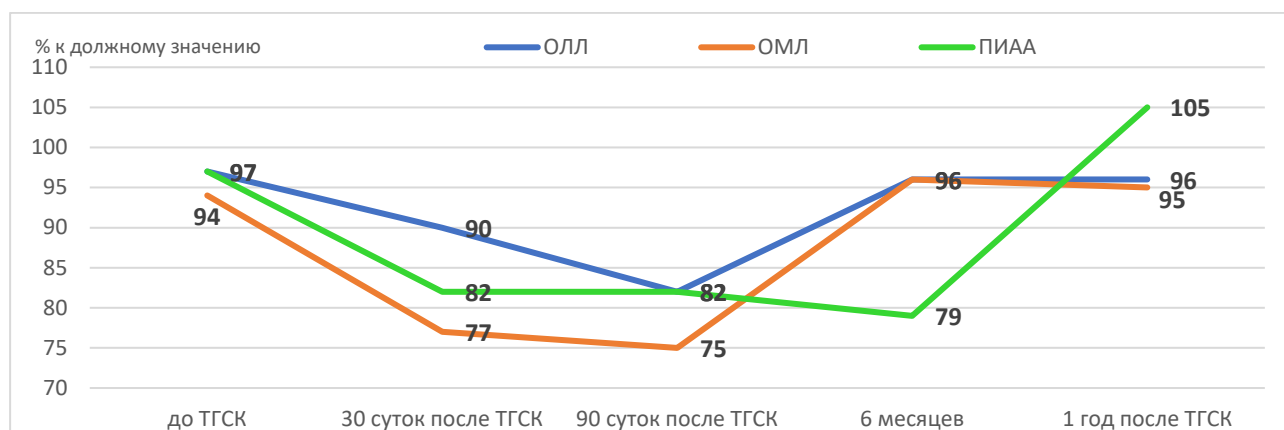


Рисунок 16 - Сравнение медиан показателей эффективности работы дыхательных мышц при выполнении маневра максимальной вентиляции легких у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА до аллогенной ТГСК и в различные сроки после нее

Показатель диффузионной способности легких у детей с ПИАА и ОМЛ был достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже к 30 сутками от момента ТГСК по сравнению с группой ОЛЛ. К году наблюдения выявлено повышение DL<sub>сос</sub> у пациентов с ПИАА относительно острых лейкозов (Рисунок 17).

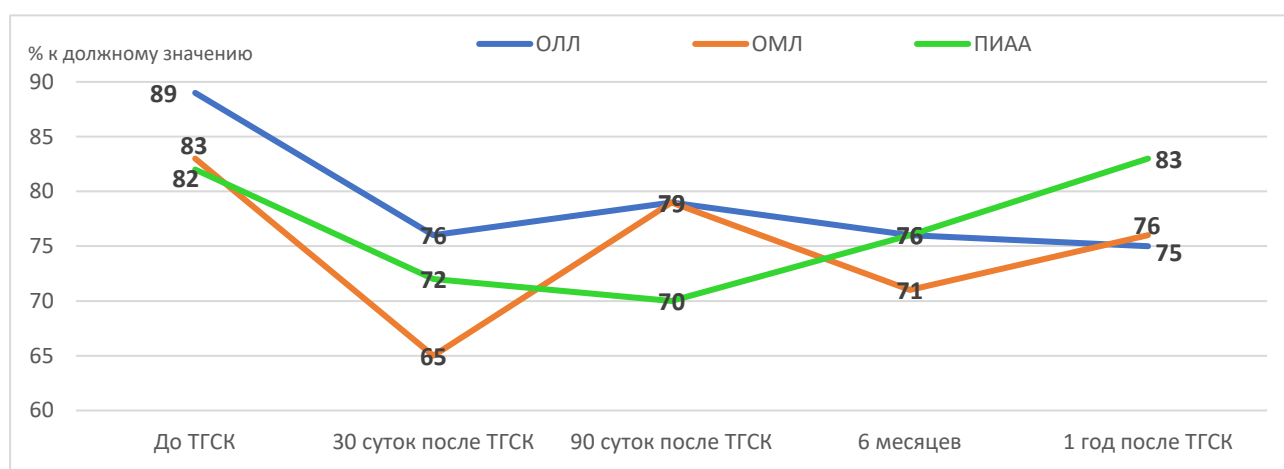
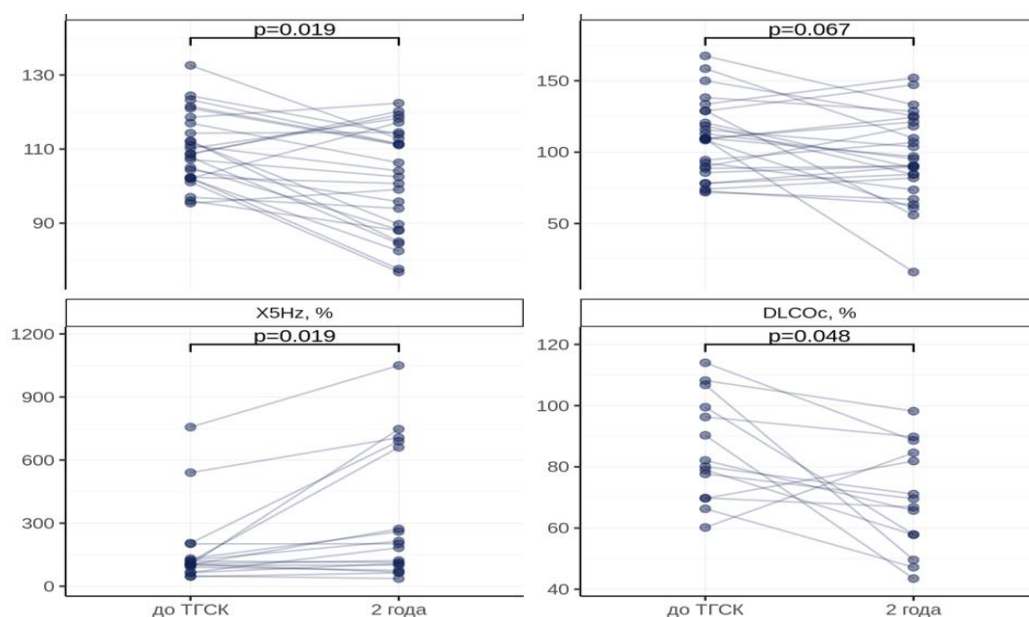


Рисунок 17 - Сравнение медиан показателя диффузионной способности легких у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА до аллогенной ТГСК и в различные сроки после нее

Комплексное обследование функции лёгких через два года от момента ТГСК удалось выполнить только 26 пациентам (25% от общего количества обследованных детей). В связи с малым числом наблюдений из-за пропуска пациентами контрольных точек исследования по причине рецидива, отторжения, неприживления трансплантата, повлекших повторную ТГСК, тяжёлого состояния и смерти пациентов, а также их потери из-под наблюдения для оценки ФВД был использован тест Манна-Уитни для парных данных в двух точках – до ТГСК и через два года

(р-значения с коррективкой Бонферрони-Хольма на множественные сравнения). Было установлено достоверное ( $p < 0,05$ ) ухудшение таких параметров как ФЖЕЛ спирометрии, X5 Hz импульсной осциллометрии и показателя диффузионной способности легких (Рисунок 18).



Примечание: X5 Hz, % - реактивное сопротивление дыхательных путей при частоте осцилляций 5 Гц, выраженное в процентах к должному значению; DLCOc, % - показатель диффузионной способности легких по монооксиду углерода, выраженный в процентах к процентам к должному значению

Рисунок 18 - Сравнение основных показателей ФВД до аллогенной ТГСК и через 2 года после нее

Также установлены достоверные ( $p < 0,05$ ) различия в показателях ФВД у мальчиков и девочек. Так, у пациентов мужского пола хуже показатели, характеризующие вентиляционные нарушения (наиболее выраженные до ТГСК, на 30, 90 сутки и через полгода после нее). В то же время у девочек показатель диффузионной способности легких значимо ниже до ТГСК и к 90 суткам наблюдения. HLA-совместимость донора и пациента не имела значимой связи с различными показателями ФВД на разных сроках наблюдения.

### **Соотношение изменений структуры вентиляционных нарушений у детей с острым лимфобластным лейкозом, острым миелобластным лейкозом и приобретенной идиопатической апластической анемией с клиническими проявлениями поражения легких**

В структуре вентиляционных нарушений у всех обследованных детей до ТГСК преобладали обструктивные изменения, их наибольшая частота была выявлена в группе ОМЛ (22%). В этот же период отмечены клинические проявления поражения легких только инфекционного генеза, они также преобладали у детей с ОМЛ. При дальнейшем наблюдении зарегистрировано изолированное снижение объемных показателей, начиная с 30 суток и достигая максимума к году наблюдения, частота и степень обструктивных нарушений во всех

группах пациентов также прогрессировала. В клинической картине к 90 суткам контроля диагностировали признаки как инфекционного, так уже и неинфекционного легочного поражения. Следует отметить, что у детей с ОМЛ выявленные изменения (как инструментальные, так и клинические) носили стойкий характер, тогда как у обследованных с ОЛЛ и ПИАА отмечен регресс большей части имеющихся функциональных нарушений. Как следует из Рисунка 19 и Рисунка 20, доля вентиляционных изменений, по данным спирометрии, превышает частоту выявленных клинических проявлений поражения легких в большинстве контрольных обследований.

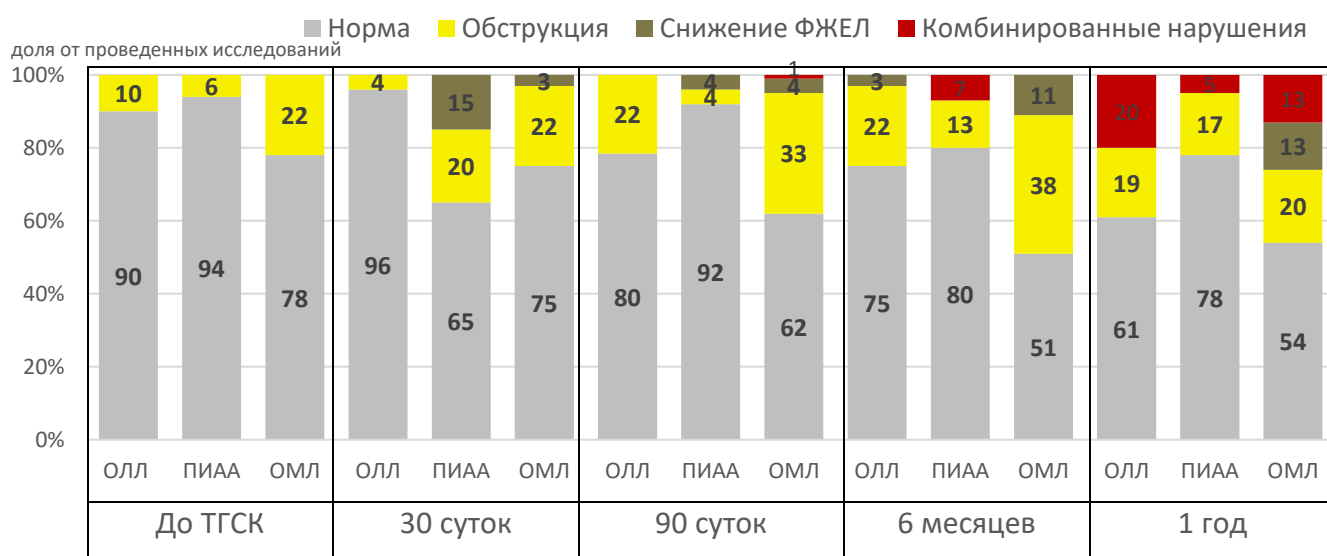


Рисунок 19 - Динамика изменений структуры вентиляционных нарушений у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА

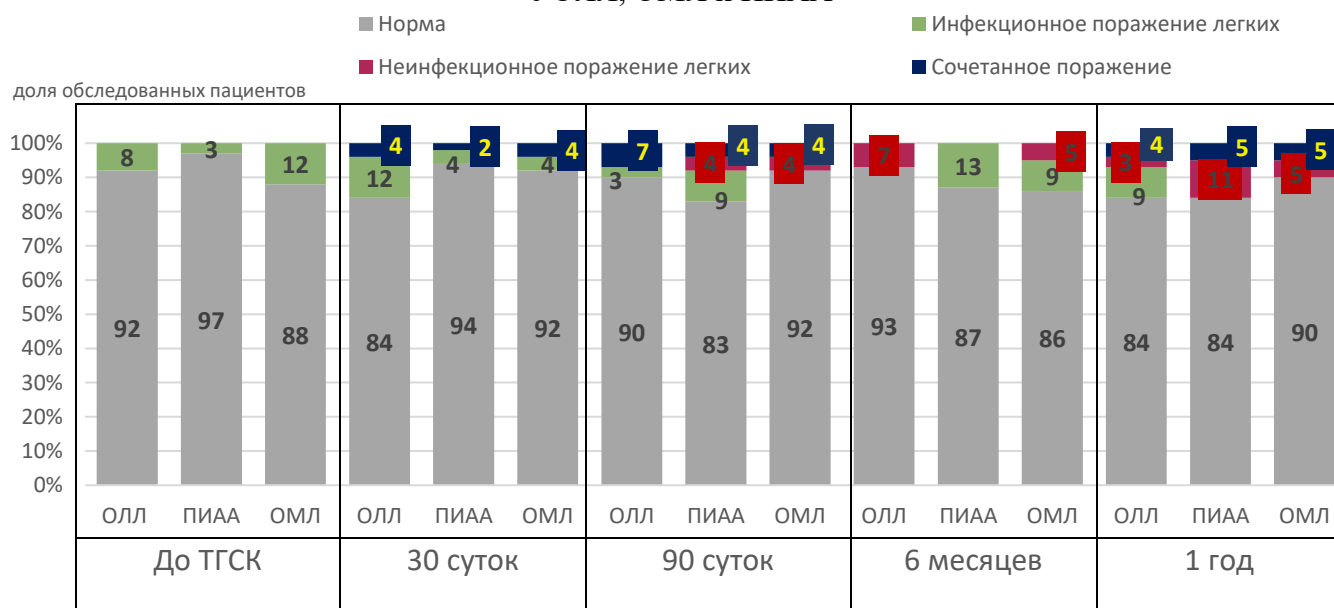


Рисунок 20 - Сравнение структуры клинических проявлений легочного поражения у детей с ОЛЛ, ОМЛ, ПИАА

Обращает на себя внимание, что у 9 детей (9%) из обследованной группы диагностированы признаки иммунного поражения (РТПХ) легких (LONIPC). При этом у 6 из 9 данных пациентов изменения показателей ФВД, по данным различных методов функционального исследования, были зарегистрированы ранее клинических проявлений неинфекционного поражения легких.

В представленной группе в половине случаев ТГСК была проведена пациенту от гаплоидентичного донора, еще 4 детям – от родственного совместимого донора, одному пациенту ТГСК провели от неродственного совместимого донора. Также отмечено, что 7 детей из 9 обследованных были мальчиками, у которых трансплантация проведена от доноров женского пола (Таблица 8).

Таблица 8 - Клиническая характеристика пациентов с LONIPC

Пациент	1 (П)	2 (Ш)	3 (К)	4 (Г)	5 (К)	6 (КА)	7 (Л)	8(З)	9 (Д)
Диагноз	ОЛЛ	ОЛЛ	ОЛЛ	ОЛЛ	ОМЛ	ОМЛ	ПАА	ПАА	ПАА
Вид ТГСК	от родственного совместимого донора	от гаплоидентичного донора	от родственного совместимого донора	от родственного совместимого донора	от гаплоидентичного донора	от родственного совместимого донора	от гаплоидентичного донора	От неродственного совместимого донора	от гаплоидентичного донора
ТВИ	12 Гр	12 Гр	12 Гр	12 Гр	-	-	-	-	4 Гр
Пол донора	женский	мужской	женский	женский	Мужской	мужской	женский	мужской	женский
Острая РТПХ	III стадия	IV стадия	иммунная лихорадка	-	II стадия	IV стадия	III стадия	I стадия	II стадия
CMV-пневмония, вирусные пневмонии	-	да, пневмония смешанного характера	да, COVID-19	да, COVID-19	риновирусный бронхит	-	COVID-19 через 2 года от момента ТГСК	да, PC- и CMV	COVID-19 через 3,5 года от момента ТГСК
Хроническая РТПХ	умеренная	-	-	да	-	да	-	-	-
	тяжелая	да	-	-	да	-	да	-	да
Длительная комбинированная ИСТ	+	+	+	+	+	+	+	ГСК, элизария	+
Вид LONIPC	BOS	Интерстициальное поражение лёгких	BOS	BOS	BOS	BOS	Интерстициальный пневмонит – 1 год после ТГСК	ТМА с поражен и-ем лёгких, лёгочная гипертензия	BOS
Результат терапии	Стабилизация состояния	Ex let	Полный ответ	Стабилизация состояния	Стабилизация состояния	Стабилизация состояния	Стабилизация состояния	Ex let	Тяжелое течение

### Факторы риска развития нарушений функции внешнего дыхания

Установлена достоверная взаимосвязь между показателями ФВД и полом пациентов. У пациентов мужского пола хуже показатели, характеризующие наличие вентиляционных нарушений (наиболее выраженные до ТГСК, на 30, 90 сутки, через полгода и год после нее)

(Рисунок 21, Рисунок 22). Тогда как у девочек показатель диффузионной способности легких значительно ниже до ТГСК и к 90 суткам наблюдения (Рисунок 23).

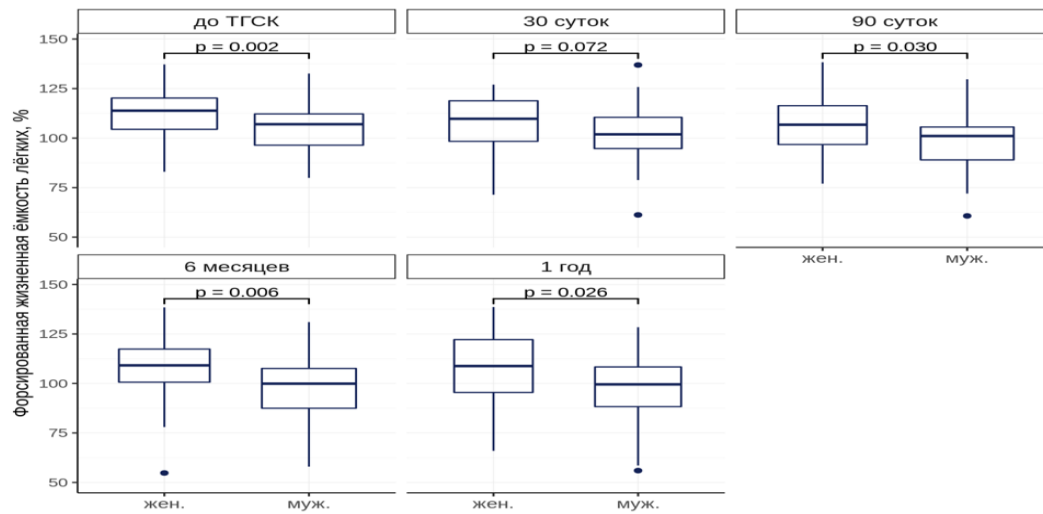


Рисунок 21 - Взаимосвязь между снижением формированной жизненной емкости легких и полом пациентов

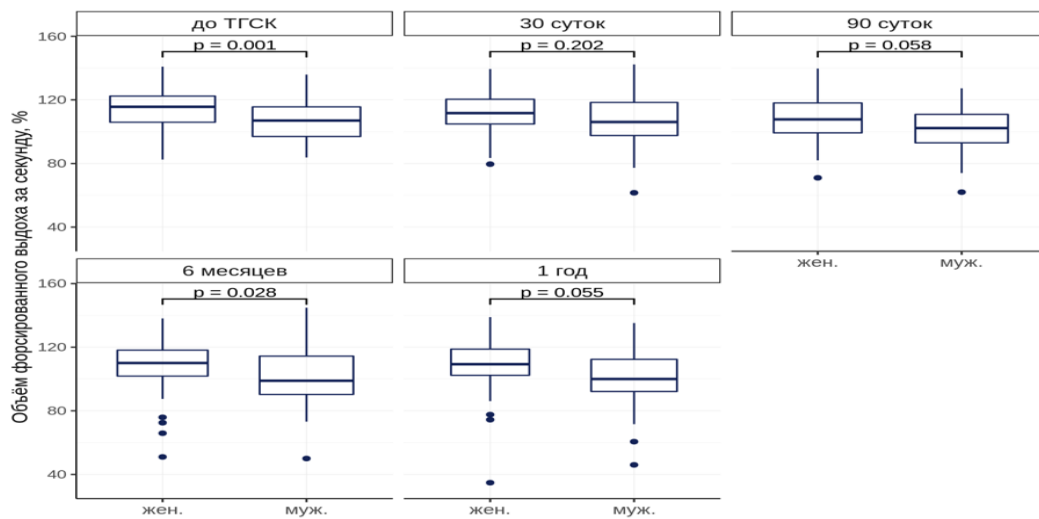


Рисунок 22 - Взаимосвязь между снижением объема форсированного выдоха за 1 секунду и полом пациентов

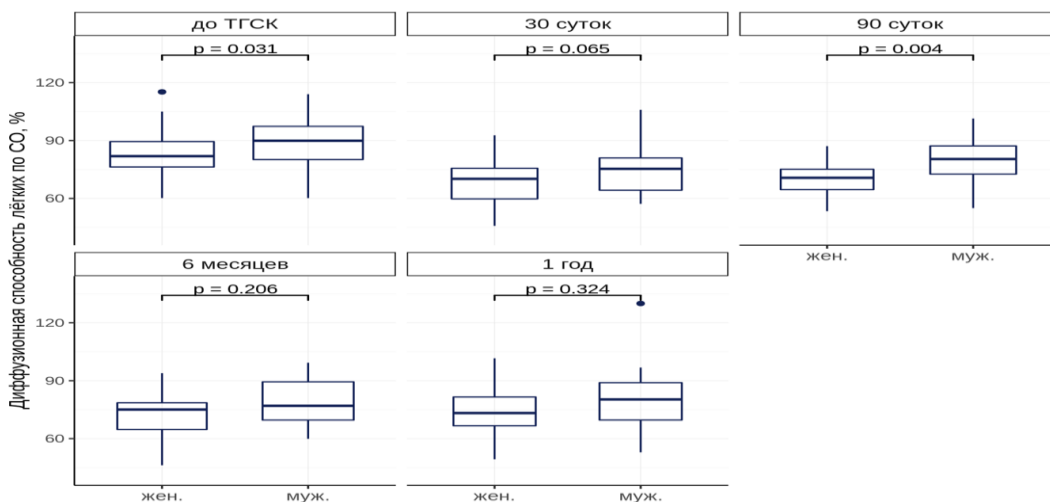
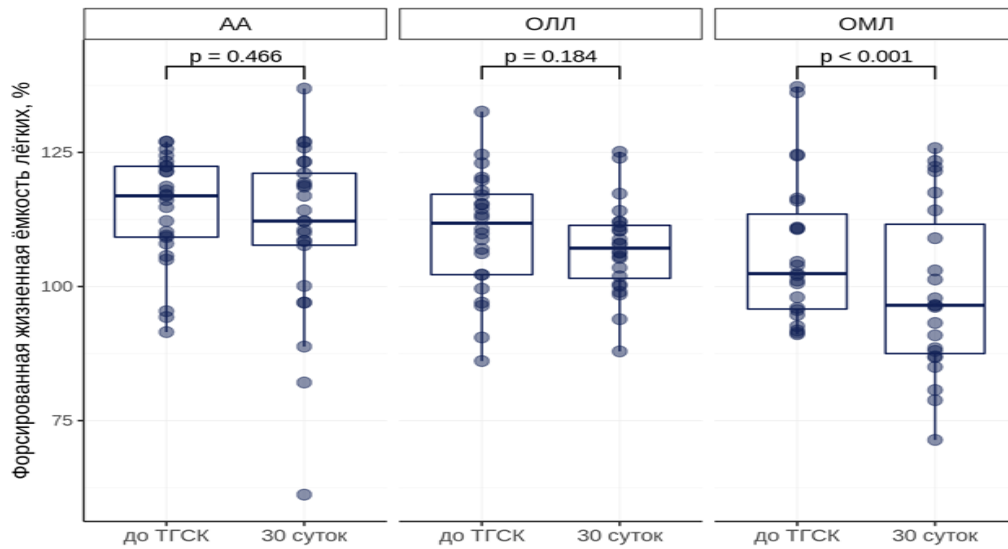


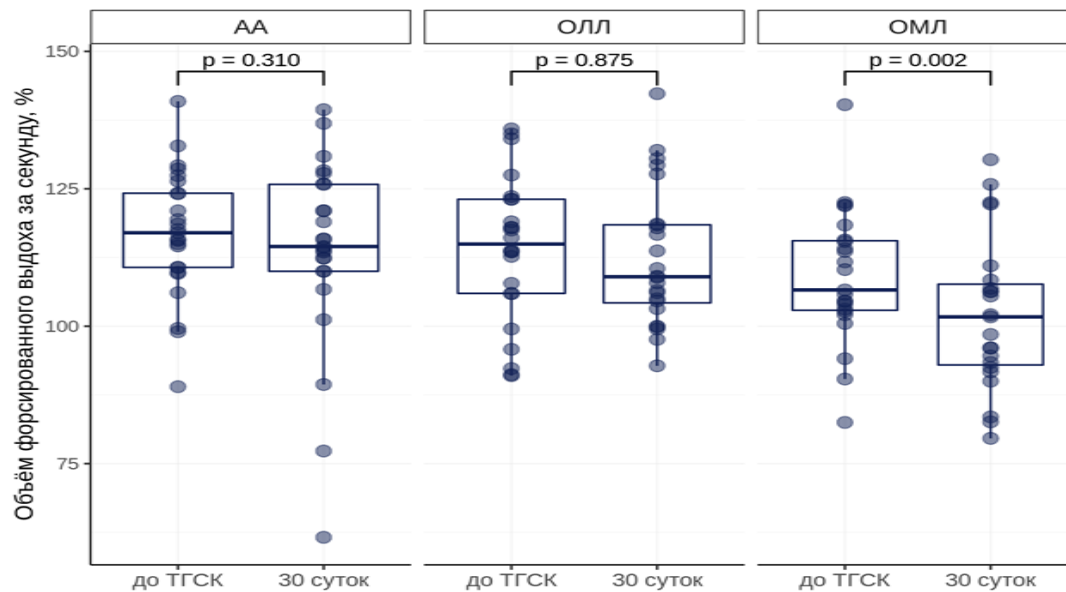
Рисунок 23 - Взаимосвязь между снижением диффузионной способности легких и полом пациентов

Установлена достоверная взаимосвязь между снижением показателей спирометрии и диагнозом ОМЛ в разные сроки катамнестического наблюдения (Рисунок 24, Рисунок 25).



Примечание: АА – приобретенная идиопатическая апластическая анемия; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз

Рисунок 24 - Взаимосвязь между снижением форсированной ЖЕЛ и диагнозом пациентов



Примечание: АА – приобретенная идиопатическая апластическая анемия; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз

Рисунок 25 - Взаимосвязь между снижением объема форсированного выдоха за 1 секунду и диагнозом пациентов

## Влияние нарушений функции внешнего дыхания на общую и бессобытийную выживаемость пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

В результате проведенного исследования не выявлено влияния нарушений функции внешнего дыхания на общую (ОВ) и бессобытийную выживаемость (БВ) пациентов в течение двух лет после алло-ТГСК при спирометрических нарушениях (Рисунок 26), при изменениях со стороны импульсной осциллометрии (Рисунок 27), а также при снижении диффузионной способности легких (Рисунок 28).

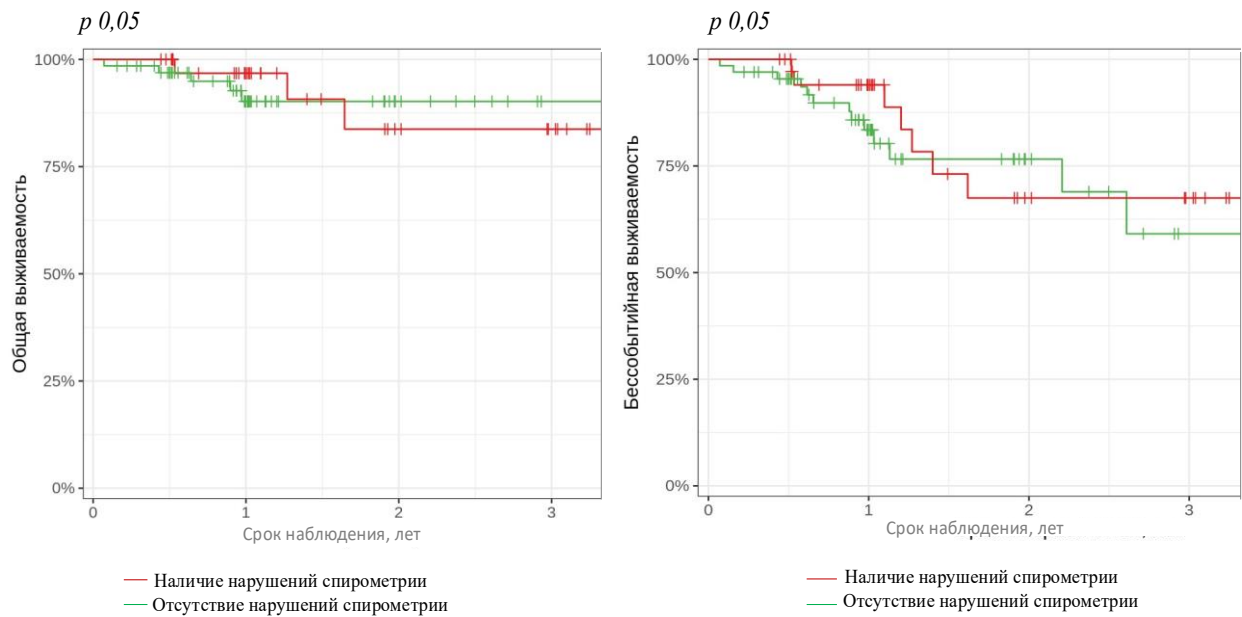


Рисунок 26 - Общая и бессобытийная выживаемость при спирометрических нарушениях

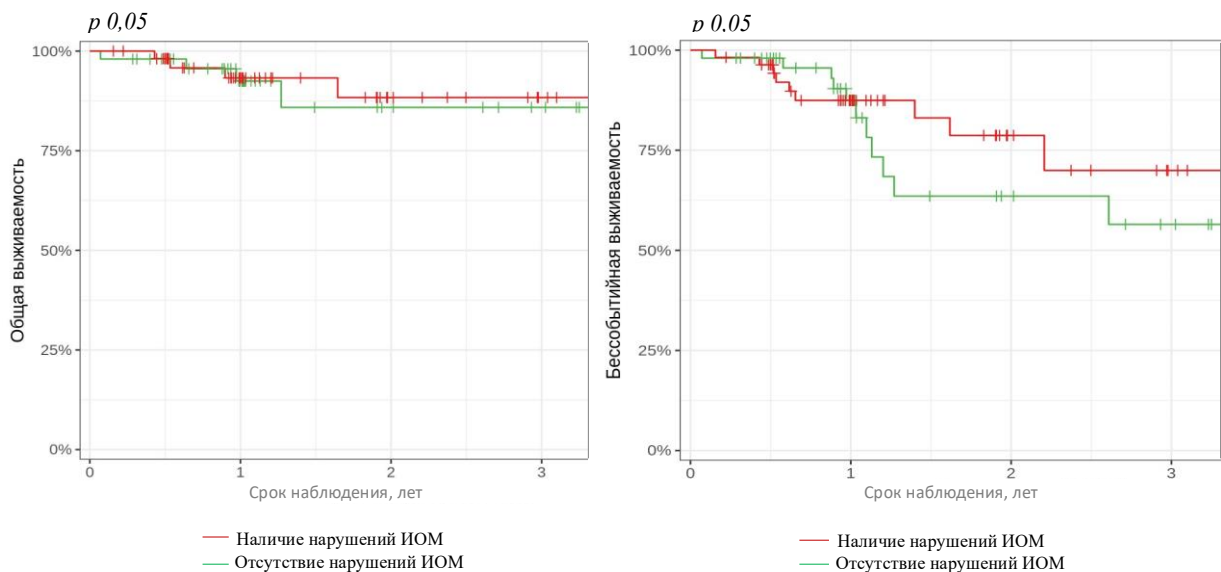


Рисунок 27 - Общая и бессобытийная выживаемость при нарушениях импульсной осциллометрии

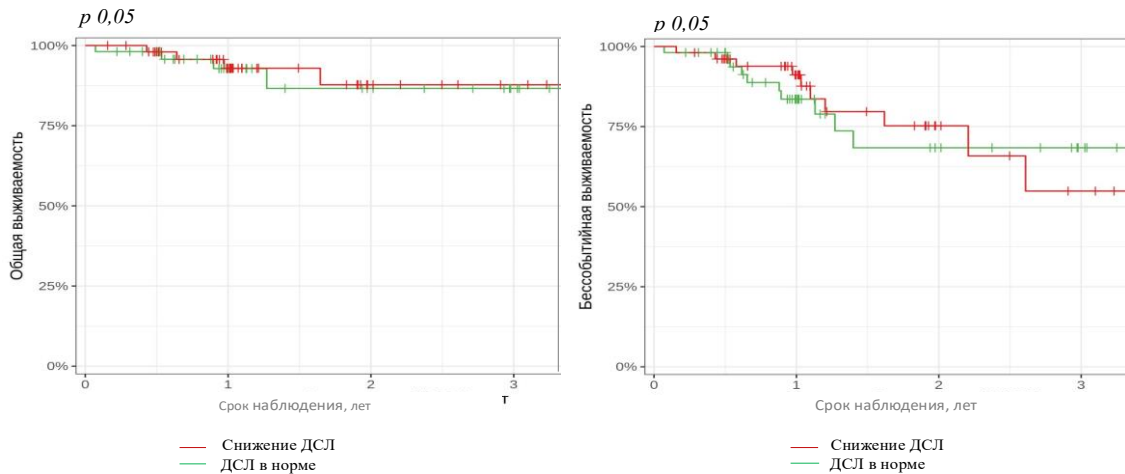


Рисунок 28 - Общая и бессобытийная выживаемость при снижении диффузионной способности легких

## ВЫВОДЫ

1. У 20% пациентов с острыми лейкозами вентиляционные нарушения выявлены уже до ТГСК. Начиная с 30 суток, отмечено нарастание степени тяжести и частоты различных изменений, достигая 50% случаев через 1 год наблюдения. У большинства детей с ОЛЛ и ОМЛ зарегистрировано необратимое снижение ДСЛ во все контрольные точки исследования после ТГСК. У пациентов с ПИАА преобладали нарушения диффузионной способности легких, они выявлены в первые месяцы после ТГСК с неполным восстановлением до нормы к 1 году наблюдения.

2. Для пациентов мужского пола более характерны вентиляционные нарушения по обструктивному типу, для пациентов женского пола – снижение диффузионной способности легких. У детей старше 10 лет обструктивные изменения чаще диагностированы методом импульсной осциллометрии, для пациентов до 10 лет наибольшей информативностью обладал метод спирометрии. Наличие исходных нарушений ФВД не было ассоциировано с прогрессированием возникающих после алло-ТГСК функциональных легочных изменений.

3. Факторами риска развития нарушений ФВД являются диагноз ОМЛ, мужской пол пациента для вентиляционных изменений и женский пол для нарушения ДСЛ, наличие хронической РТПХ, алло-ТГСК от доноров женского пола реципиенту мужского пола.

4. Функциональные легочные нарушения в большинстве случаев предшествуют клиническим проявлениям неинфекционных поражений дыхательной системы. Раннее ухудшение показателей импульсной осциллометрии в сочетании с данными спирометрии при

отсутствии клинических проявлений легочного поражения может быть использовано в качестве предиктора развития вентиляционных нарушений в нижних дыхательных путях.

5. Не выявлено влияния различных показателей ФВД на общую и бессобытийную выживаемость у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА в течение двух лет после алло-ТГСК.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Комплексное обследование пациентов с острыми лейкозами и приобретенными апластическими анемиями до и после аллогенной ТГСК должно включать исследование ФВД с целью своевременного выявления респираторных осложнений на фоне лечения основного заболевания.

2. В качестве методов функциональной диагностики дыхательных изменений показано проведение спирометрии и импульсной осциллометрии для определения типа вероятных вентиляционных нарушений и исследование диффузионной способности для оценки состояния альвеолярно-капиллярной мембраны.

3. Детям и подросткам с ОЛ и приобретенной идиопатической апластическими анемией рекомендовано исследование функции внешнего дыхания даже при отсутствии жалоб пациента и изменений со стороны легких, по данным других инструментальных методов исследования, так как возможно раннее появление нарушений на доклиническом этапе.

4. В связи наибольшим количеством различных изменений ФВД в период с 30 суток до 6 месяцев наблюдения, а также нарастанием тяжести вентиляционных нарушений у части обследованных детей через 1 год после ТГСК целесообразен длительный мониторинг функционального состояния респираторной системы, в том числе в период проведения реабилитационных мероприятий – не реже 1 раза в 3 месяца на первом году после алло-ТГСК, далее не реже 1 раза в 6 месяцев на втором году после ТГСК, затем ежегодно.

5. Пациентам с хронической РТПХ после алло-ТГСК необходимо проводить регулярный мониторинг ФВД каждые 3 месяца весь период иммуносупрессивной терапии и минимум 1 год от ее окончания.

## **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Кудинова Т.В. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике функции легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Кудинова Т.В., Скворцова Ю.В., Бостанов Д.Е. // Российский журнал детской гематологии и онкологии – 2022 - 21- №2- С.- 140-144.

2. Кудинова Т.В. Диагностика поздней токсичности легких у детей, излеченных от злокачественных новообразований, на этапах реабилитации / Кудинова Т.В., Жуковская Е.В. // Детская и подростковая реабилитация – 2022 - №1 (46) – С. 52 – 57.

3. Кудинова Т.В. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей (Часть 1. Методики, основанные на изучении спокойного (нефорсированного) дыхания у детей) / С. Э. Дьякова, Е. А. Орлова, Ю. Б. Ключина, Т. В. Кудинова. // Медицинский алфавит – 2022 - № 20, Современная функциональная диагностика (3) – С. 52-60.

4. Кудинова Т.В. Эффективность работы дыхательной мускулатуры у детей с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток/ Кудинова Т.В., Скворцова Ю.В., Бостанов Д.Е., Лукина О.Ф., Тихомирова Е.А., Балашов Д.В., Шелихова Л.Н., Карелин А.Ф. // Российский журнал детской гематологии и онкологии - 2023 – 22- № 2: 82-86.

5. Кудинова Т.В. Патент на изобретение «Способ оценки эффективности работы дыхательной мускулатуры у детей» / Кудинова Т.В., Лукина О.Ф., Скворцова Ю.В., Карелин А.Ф., Блинов Д.С. 2023.

6. Кудинова Т.В. Исследование эффективности работы дыхательных мышц у здоровых детей: должные величины и границы патологии / Лукина О.Ф., Кудинова Т.В. X Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция «Функциональная диагностика – 2018».

7. Кудинова Т.В. Оценка функции внешнего дыхания у детей на разных сроках после ТГСК / Кудинова Т.В., Скворцова Ю.В. // Сборник материалов научно-практической конференции с международным участием «Первичные иммунодефициты – на стыке специальностей». – Москва, 2022.

8. Кудинова Т.В. Особенности динамических изменений вентиляционной функции легких у детей с острыми лейкозами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Кудинова Т.В., Скворцова Ю.В., Карелин А.Ф., Тихомирова Т.В., Балашов Д.В. // Сборник материалов VI Объединенного конгресса РОДОГ. – Москва, 2023. С.68.

9. Кудинова Т.В. Диффузионная способность легких у детей с онкогематологическими заболеваниями после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / Кудинова Т.В., Скворцова Ю.В., Карелин А.Ф., Бостанов Д.Е., Лукина О.Ф., Тихомирова Е.А., Стефанкина Е.В., Захарова А.Ю., Балашов Д.Н., Шелихова Л.Н. // Медицинский алфавит – 2024; №32:46-50.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- Алло–ТГСК – аллогенная ТГСК  
 ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения  
 БВ – безрецидивная выживаемость  
 Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор  
 ГСК - глюкокортикостероиды  
 ДМ – дыхательная мускулатура  
 ДСЛ – диффузионная способность легких  
 ЖЕЛ – жизненная емкость легких  
 ИМТ - индекс массы тела  
 ИОМ – импульсная осциллометрия  
 ИСТ – интенсивная комбинированная иммуносупрессивная терапия  
 КВ – кумулятивная вероятность  
 КТ – компьютерная томография  
 ЛТ – лучевая терапия  
 МВЛ – максимальная вентиляция легких  
 МДС – миелодиспластический синдром  
 МОБ – минимальная остаточная болезнь  
 МОС 25% - минутная объемная скорость на участке кривой поток-объем форсированного выдоха 25%  
 МОС 50% - минутная объемная скорость на участке кривой поток-объем форсированного выдоха 50%  
 МОС 75% - минутная объемная скорость на участке кривой поток-объем форсированного выдоха 75%  
 ОВ – общая выживаемость  
 ОД – окклюзионное давление  
 ООЛ – остаточный объем легких  
 ОЛЛ - острый лимфобластный лейкоз  
 ОМЛ - острый миелоидный лейкоз  
 ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду  
 ПАА – приобретенная апластическая анемия  
 ПИАА – приобретенная идиопатическая апластическая анемия  
 ПСВ - пиковая скорость выдоха  
 РДС – респираторный дистресс-синдром  
 РК – режимы кондиционирования  
 РТПХ - реакция «трансплантат против хозяина»  
 СОС 25-75% - средняя объемная скорость на участке кривой поток-объем форсированного выдоха между 25% и 75%  
 ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток  
 ТМА – тромботическая микроангиопатия  
 ТОТ (ТВ1) – тотальное облучение тела  
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
 ФВД – функция внешнего дыхания  
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
 ФНО- $\alpha$  - фактор некроза опухоли-альфа  
 ХТ – химиотерапия

ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция  
ЭРДМ – эффективность работы дыхательной мускулатуры  
aGHVD – острая реакция «трансплантат против хозяина»  
ALL - acute lymphoblastic leukemia, острый лимфобластный лейкоз  
AML - acute myeloid leukemia, острый миелобластный лейкоз  
BOS – синдром облитерирующего бронхолита  
сGHVD – хроническая реакция «трансплантат против хозяина»  
COP - криптогенная организуемая пневмония  
DLco – показатель диффузионной способности легких по монооксиду углерода  
DLcosc – показатель диффузионной способности легких по монооксиду углерода, скорректированный по уровню гемоглобина крови  
DLco/Va – коэффициент диффузии  
FEF 25-75% - средняя объемная скорость на участке кривой поток-объем форсированного выдоха между 25% и 75%  
Fres – резонансная частота  
IPS – синдром идиопатической пневмонии  
кПа - килоПаскаль  
LONIPC (Late Onset Non-infectious Pulmonary Complications) – поздние неинфекционные лёгочные осложнения  
Rrs – резистанс  
R5Hz – резистанс при частоте осцилляций 5 Гц  
R20Hz – резистанс при частоте осцилляций 20 Гц  
Xrs – реактанс  
X5Hz - реактанс при частоте осцилляций 5 Гц  
Va – объем альвеолярной вентиляции  
Zrs - общее сопротивление дыхательных путей