

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр детской
гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Кудинова Татьяна Владимировна

Функция внешнего дыхания у детей с гематологическими заболеваниями
на разных этапах после аллогенной трансплантации
гемопозитических стволовых клеток

3.1.21 - Педиатрия

3.1.28 - Гематология и переливание крови

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук Скворцова Юлия Валериевна

кандидат медицинских наук Карелин Александр Фёдорович

Москва 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Общая информация.....	11
1.2 Характеристика основных нозологий с показаниями к проведению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....	11
1.3 Режимы кондиционирования и основные осложнения.....	16
1.4 Лёгочные осложнения после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	18
1.5 Классификация и функциональная диагностика поздних неинфекционных лёгочных осложнений	23
1.6 Влияние лёгочных осложнений после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на общее состояние пациентов	31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	33
2.1 Материалы исследования.....	33
2.2 Методы обследования.....	35
2.3 Исследование эффективности работы дыхательных мышц у здоровых детей.....	39
2.4 Статистическая обработка результатов.....	41
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
3.1 Показатели функции внешнего дыхания у детей в разных возрастных группах.....	42
3.2 Сравнение изменений параметров функции внешнего дыхания в зависимости от наличия вентиляционных нарушений до аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	44
3.3 Кумулятивная вероятность развития вентиляционных нарушений и снижения диффузионной способности лёгких.....	47
3.4 Вентиляционная функция, диффузионная способность лёгких и исследование эффективности работы дыхательных мышц у детей с острым лимфобластным лейкозом	51

3.5 Вентиляционная функция, диффузионная способность лёгких и исследование эффективности работы дыхательных мышц у детей с острым миелобластным лейкозом	64
3.6 Вентиляционная функция, диффузионная способность лёгких и исследование эффективности работы дыхательных мышц у детей с приобретённой идиопатической апластической анемией.....	77
3.7 Сравнение показателей вентиляционной функции, диффузионной способности лёгких и исследования эффективности работы дыхательных мышц у детей с острым лимфобластным лейкозом, острым миелобластным лейкозом и приобретённой идиопатической апластической анемией	88
3.8 Соотношение изменений структуры вентиляционных нарушений у детей с острым лимфобластным лейкозом, острым миелобластным лейкозом и приобретённой идиопатической апластической анемией с клиническими проявлениями поражения лёгких.....	96
3.9 Факторы риска развития нарушений функции внешнего дыхания.....	100
3.10 Влияние нарушений функции внешнего дыхания на общую и бессобытийную выживаемость пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.....	103
3.11 Клинические примеры	105
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	124
ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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 лейкозам, из которых доля острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) составляет до 78-80%, острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) - 17-20% [158].

Приобретенная идиопатическая апластическая анемия (ПИАА), характеризующаяся панцитопенией различной тяжести без тенденции к спонтанному восстановлению и отсутствием признаков острого лейкоза, является редким заболеванием с частотой 2-6 на 1000 тыс. детей в год [160], но, как и в случае с онкологическими заболеваниями, для её 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 обеспечивает возможность приживания трансплантата [101]. При использовании вышеописанного метода лечения общая 10-летняя выживаемость достигает 80-90% [105], 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 актуальной остаётся проблема

развития поздних неинфекционных осложнений со стороны дыхательной системы. Субклиническое поражение лёгких на поздних сроках после ТГСК выявлено у трети обследованных детей, оно реже, чем у взрослых, является летальным, однако может быть причиной инвалидизации и снижения качества жизни пациентов [153].

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 [146]: 1) обструктивная дыхательная недостаточность со снижением объёма форсированного выдоха за 1 секунду ($ОФВ_1$, FEV_1) и индекса Генслера (FEV_1/FVC) при нормальных показателях форсированной жизненной ёмкости лёгких (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 $FEV_1/FVC > 70\%$ [89].

Таким образом, известны патогенез и сроки появления вентиляционных нарушений, однако ЛТ и химиотерапия могут также ухудшать проницаемость альвеоло-капиллярной мембраны со снижением диффузионной способности лёгких [1, 53, 130, 149, 150, 152, 155]. 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.

Степень разработанности темы исследования

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 диагностический потенциал 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 лёгких 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 ПИИА) в зависимости от возраста, пола и предшествующего алло-ТГСК функционального состояния лёгких.
- 3) Выявить основные факторы риска развития вентиляционных нарушений после алло-ТГСК.
- 4) Определить взаимосвязь между расширенными данными функциональной диагностики и ранним выявлением неинфекционных поражений лёгких.
- 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 лёгких, у детей с гематологическими заболеваниями на различных сроках после алло-ТГСК.

Теоретическая и практическая значимость работы

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 алло-ТГСК.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе отделения функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России (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.), а также в Лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле» (директор – к.м.н. Карелин А.Ф.) и носило ретро- и проспективный характер.

В соответствии с задачами работы проанализированы результаты исследования ФВД 106 детей, получавших лечение по поводу острых лейкозов и приобретённой идиопатической апластической анемии, в возрасте от 5 до 17 лет. На первом этапе проводили оценку функции внешнего дыхания всем детям до аллогенной ТГКС. Далее у этих же пациентов анализировали данные ФВД, полученные в установленные контрольные точки посттрансплантационного мониторинга.

Полученные данные были систематизированы, статистически обработаны и сопоставлены с результатами в литературных источниках. На основе проведенного анализа сформулированы выводы и практические рекомендации.

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 лёгких. 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 лёгких у пациентов с острыми лейкозами. В 66% случаев изменения показателей ФВД были зарегистрированы ранее клинических проявлений неинфекционного поражения лёгких.

5. Не выявлено влияния нарушений функции внешнего дыхания на общую и бессобытийную выживаемость пациентов с острыми лейкозами и приобретенной идиопатической апластической анемией в течение двух лет после алло-ТГСК.

Внедрение результатов работы 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.).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным количеством включенных в анализ пациентов (n=106), использованием соответствующих цели и задачам исследования методов диагностики, корректно выполненным статистическим анализом данных.

Результаты настоящего 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». Диссертация апробирована на совместном заседании экспертной комиссии по педиатрии и гематологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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, обсуждением полученных результатов, заключением, выводами, практическими рекомендациями, списком условных сокращений, списком литературы. Диссертация содержит 76 таблиц и 28 рисунков. Библиографический указатель включает 177 литературных источников.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общая информация

Методы современной функциональной диагностики широко применяются в педиатрической практике. Одним из основных направлений этой специальности является исследование функции внешнего дыхания (ФВД). В перечень наиболее используемых методик диагностики лёгочной функции входят спирометрия, общая бодиплетизмография, исследование диффузионной способности лёгких и другие. Они способствуют раннему выявлению заболеваний дыхательной системы, оценке эффективности их лечения, профилактике осложнений или возникновения рецидивов. Исследование ФВД актуально не только у пациентов с первичными поражением органов дыхания, но и при состояниях, когда высок риск поражения лёгких вследствие проводимой терапии, в частности у детей онкогематологического профиля, у которых единственным эффективным методом лечения является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с предшествующим ей кондиционированием. К таким заболеваниям относят острые лейкозы, тяжелые апластические анемии, миелодиспластический синдром (МДС) и другие [161].

1.2. Характеристика основных нозологий с показаниями к проведению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

В педиатрической практике острый лейкоз (ОЛ) является самым частым онкологическим заболеванием, субстратом которого являются бласты, лишённые способности дифференцироваться в зрелые клетки крови с подавлением нормальной функциональной активности костного мозга. В клинической картине преобладают лимфаденопатия и спленомегалия, анемический и геморрагический синдромы, иммунодефицит. Печень и почки также бывают увеличенными вследствие лейкозной инфильтрации, наличие которой в лёгких, плевре, медиастинальных лимфоузлах проявляется симптомами пневмонии и экссудативного плеврита. При естественном (без

лечения) течения острых лейкозов продолжительность жизни больных не превышает 3 месяцев, но применение современной и эффективной терапии с использованием определенных доз и комбинаций химиопрепаратов в строго обозначенные сроки позволяет значительно повысить выживаемость пациентов [159, 162]. При выборе тактики лечения важным моментом является определение степени интенсивности химиотерапии (ХТ) в зависимости от особенностей острого лейкоза, по данным лабораторных методов исследования [102]. Так, по морфологическому и цитохимическому признакам острые лейкозы разделяют согласно одной из первых общепринятых международных классификаций, предложенной группой ученых из Франции, США и Великобритании (FAB), на лимфобластные, состоящие из 3 подтипов, и нелимфобластные с 7 подтипами [9]. Помимо подобного фундаментального разделения по морфоцитохимическому принципу, в современной диагностике ОЛ ключевая роль также отводится результатам иммунофенотипического, цитогенетического и молекулярно-генетического исследований. Иммунодиагностика заключается в выявлении иммунофенотипических особенностей лейкозных бластов относительно нормальных (нетрансформированных) клеток гемопоэза [141], когда на мембране клеток различных ростков кроветворения выделяют более 330 антигенных структур (CD – cluster designation) [8, 138, 145].

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ, ALL) в структуре всех гемобластозов у детей занимает долю, достигающую 75% [166]. Это заболевание характеризуется хромосомными аномалиями и генетическими изменениями, участвующими в дифференцировке и пролиферации лимфоидных клеток-предшественников. При сопоставлении различных комбинаций маркеров Европейская группа по иммунологическому изучению лейкозов (EGIL) выделила следующие иммунологические подварианты ОЛЛ: В-линейный лимфобластный лейкоз (VI, VII, VIII, XIV) и Т-линейный острый лимфобластный лейкоз (TI, TII, TIII, TIV) [47]. В разработанной в 2008 году

Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) классификации предложено не выделять ОЛЛ как отдельную нозологическую единицу, а разделить ее на три большие группы лимфоидных заболеваний: пре-В-клеточные, пре-Т-клеточные и зрелые В-клеточные неоплазмы [14, 39, 47, 95, 114, 121, 122].

Острый миелобластный лейкоз (ОМЛ, AML) в структуре острых лейкозов у детей занимает гораздо меньшую часть по сравнению с ОЛЛ и достигает показателей 15-20% [165]. Его диагностика также базируется на морфологических, иммунологических, хромосомных и молекулярно-генетических характеристиках лейкемических клеток. Исходя из этого, существует несколько классификаций ОМЛ, используемых в практической деятельности. Так, классификация FAB основана на морфологических критериях, и к ее недостаткам можно отнести невозможность разделения пациентов на группы с учетом применения у них риск-адаптивной терапии.

По результатам проведенного клинико-диагностического исследования все больные с острыми лейкозами должны быть разделены на группы риска – подгруппы пациентов с более низкой и более высокой вероятностью развития рецидивов заболевания [17, 20, 45, 66, 95, 140]. Несмотря на некоторые отличия в критериях оценки терапевтического прогноза, согласно которому предусмотрены различные варианты лечения, больных разделяют на три группы риска: стандартный, промежуточный и высокий. В разработанных терапевтических протоколах четко прописаны дозы, комбинации цитостатических препаратов и сопроводительной терапии, сроки их введения, комплекс диагностических исследований, которым необходимо неукоснительно следовать при ведении пациентов этой нозологической группы. В процессе лечения острых лейкозов выделяют несколько основных фаз: индукция, консолидация («закрепление») ремиссии и поддерживающая терапия [77]. Целью индукционной терапии является достижение ремиссии, определяемое по количеству бластных клеток в костном мозге и наличию или сохранению экстрамедуллярных очагов. В случае отсутствия ремиссии после индукционной терапии больные переводятся в группу высокого риска.

Пациенты, достигшие ремиссии после индукционной терапии, далее получают консолидирующую терапию в соответствии с выбранным терапевтическим протоколом. Необходимыми критериями достижения клинико-гематологической ремиссии является отсутствие признаков инфекции и цитопении в анализах периферической крови [162].

В подборе адекватного лечения учитывается риск развития рецидива в ответ на первоначальную терапию [106, 65, 139, 140, 167]. Рецидив ОЛЛ наблюдается у 25-30% детей после наступления ремиссии даже с предварительным учетом всех установленных факторов риска [6, 7, 72, 73, 136], что отрицательно сказывается на отдаленных результатах терапии и является признаком неблагоприятного течения заболевания. Это обуславливает необходимость формирования группы риска пациентов, которым необходимо выполнение алло-ТГСК с целью эрадикации бластной популяции. Критерием высокой вероятности рецидива являются следующие факторы: молекулярно-генетические изменения (tMLL/11q23, близкие к гаплоидии (< 30 хромосом), триплоидия (60–78 хромосом), гипоплоидия (30–39 хромосом), интрахромосомная амплификация 21-й хромосомы (iAMP21), t(17;19) (q23;p13)/TCF3-HLF), недостижение ремиссии на 36-й день ХТ и персистенция клеток с aberrантным иммунофенотипом (минимальная остаточная болезнь (МОБ)) в содержании более 10^{-4} клеток [3, 61, 93].

В современных условиях показатели 10-летней выживаемости у детей с ОЛЛ высокого риска при выполнении алло-ТГСК после первой ремиссии достигают 87%. Показатели БВ пациентов, трансплантация которым проведена во 2-й ремиссии, по результатам разных исследований, находятся в диапазоне от 40 до 78%, а после 3 ремиссии - 19-67% [19, 89, 168].

Особую группу составляют пациенты с ОЛЛ с первично-резистентным течением заболевания, не достигшие ремиссии. Химиотерапия у таких больных неэффективна, и общая выживаемость (ОВ), по литературным данным, не превышает 5% [167]. В подобной ситуации проведение алло-ТГСК с

последующей цитостатической и иммуноадоптивной терапией может стать вариантом успешного лечения [81].

ОМЛ является одним из наиболее прогностически неблагоприятных вариантов злокачественных заболеваний системы крови у детей и подростков с гетерогенностью клинического течения, имеющим зависимость от морфологии, линейной и цитогенетической принадлежности. Современные протоколы ХТ позволяют добиться состояния полной ремиссии, достигая показателя 80%, но у 30-40% больных возникают рецидивы [18, 20]. При этом общая выживаемость составляет 50-60%, что существенно ниже, чем при ОЛЛ, также отмечается ее снижение до 10% у пациентов с рефрактерным течением и первичной химиорезистентностью [90]. Таким образом, очень важно разделение больных на группы риска в зависимости от прогностических факторов.

В настоящее время почти все ОМЛ имеют показания к проведению алло-ТГСК в первой ремиссии, за исключением очень малого количества вариантов [18], от совместимого родственного или неродственного донора, а при их отсутствии – гаплоидентичного донора [157]. При первично-рефрактерном течении острых миелобластных лейкозов единственным возможным вариантом лечения, основанном на комбинации цитостатического и иммуноадоптивного воздействия, может быть трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Приобретённая идиопатическая апластическая анемия (ПИАА) характеризуется редким распространением с 2-6 случаями на 1 млн детского населения в год и тяжёлым течением с летальностью до 80% в течение первого года наблюдения в отсутствие адекватной терапии [41, 151, 152, 156]. В классификации ПИАА выделяют варианты с известным этиологическим фактором и идиопатические апластические анемии, на долю которых, по данным авторов, приходится до 80-90% случаев [164]. Патогенез этого заболевания заключается в иммуноопосредованном поражении цитотоксическими Т-клетками 1-го типа гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и нарушении их пролиферативной способности [46, 105]. Ранняя диагностика ПИАА затруднена, и большинстве случаев диагноз определяется

на поздних стадиях. Клинически ПИАА проявляется анемическим и геморрагическим синдромами, инфекционными осложнениями, возникающими вследствие нейтропении [5, 126]. При этом важно дифференцировать случаи аплазии при остром лейкозе или миелодиспластическом синдроме от ПИАА. Однако такое разделение нередко возможно лишь при ретроспективной оценке [128].

1.3. Режимы кондиционирования и основные осложнения

Применение современной иммуносупрессивной терапии позволило добиться положительных результатов в 60-80% случаев и возрастания до уровня 70-90% длительной выживаемости пациентов [56, 69, 143, 154]. Несмотря на достигнутые успехи, у 35-50% больных отмечаются рецидивы заболевания в период до 10 лет после окончания лечения [23, 48, 52, 84, 104, 128]. В связи с этим основным радикальным методом терапии при ПИАА, также как и при острых лейкозах, является проведение алло-ТГСК.

Для эффективной трансплантации гемопоэтических клеток необходимым условием является высокая степень совместимости по генам HLA-системы донора и реципиента. Использование метода молекулярно-биологического HLA-типирования позволило существенно снизить различия между исходами аллогенной ТГСК от родственных и неродственных доноров, при этом совместимость по 10 HLA-аллелям является наиболее подходящим вариантом подбора неродственного донора [131]. Общая выживаемость и безрецидивная выживаемость в таком случае составляют более 90% и 80%, соответственно [109, 127, 133, 153, 173], но в реальной практике это возможно осуществить лишь у 20% пациентов [68].

Следует отметить, что частота развития тяжелых осложнений возрастает при снижении степени HLA-совместимости [54]. Для преодоления барьера гистосовместимости и приживления ГСК донора с частичной совместимостью по генам HLA-системы в организме пациента необходимо сформировать высокую иммунологическую толерантность, что с успехом реализуется при

использовании современных режимов кондиционирования (РК), которые представляют собой сочетание цитостатических препаратов и тотального облучения тела (ТОТ). Таким образом, стало возможным проведение гаплоидентичной ТГСК даже в тех случаях, когда донор и реципиент имеют только один генетически наследуемый идентичный гаплотип [130]. ОВ и БВ в таких случаях достигают показателей 50 и 70%, соответственно [6, 11, 22, 68].

Выбор наиболее подходящего режима кондиционирования с дозированием, комбинацией цитостатических препаратов и ТОТ для конкретного пациента может варьировать с учётом общего состояния больного, его возраста, характера и стадии заболевания, а также имеющихся осложнений [1].

Вне зависимости от РК у части пациентов наблюдаются клинические проявления выраженной органотоксичности, возникающей после ТГСК. Существенно возрастает риск развития осложнений при снижении степени HLA-совместимости, что особенно характерно для незлокачественных заболеваний [54]. Важно подчеркнуть, что в связи полиморфизмом HLA-генов подбор неродственного донора с наиболее подходящими характеристиками возможен лишь для 70% пациентов [11].

Одним из побочных эффектов терапии является реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), наблюдаемая с частотой до 50% после проведенной аллогенной ТГСК от родственных доноров, а в случае с неродственными донорами она может достигать 90%. Причём вероятность возникновения РТПХ выше при несовместимости по генам HLA-B- и HLA-C-систем, а также HLA-DP, DQ и DRB3/4/5 и минорным антигенам [74]. В исследовании Кузьмич Е. В. с соавт. показано, что даже при совместимости по 9/10 аллелям, но при несовпадениях в локусах HLA-DRB1, HLA-B, HLA-C у детей после алло-ТГСК наблюдалась более высокая частота развития РТПХ [142].

Изначально осложнения после алло-ТГСК классифицировали на осложнения раннего периода, условно возникающие до 100 дней, и позднего

периода (после 100 дней), однако в настоящее время такое разделение менее актуально.

На современном этапе принято различать такие категории РТПХ, как классическая острая РТПХ, персистирующая или поздняя острая РТПХ, «синдром перекреста» острой и хронической РТПХ, хроническая РТПХ [48].

Известны механизмы формирования острой РТПХ. Первый этап патогенеза обусловлен повреждением различных тканей химиотерапией и/или облучением. На втором этапе происходит процесс активации антигенпрезентирующих клеток (АПК), клеток Лангерганса и В-лимфоцитов реципиента и антигенпрезентирующих клеток донора, выброса молекул, связанных с повреждением тканей, секреции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α , интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-15 и интерферон γ). Третий этап характеризуется апоптозом клеток и поражением органов-мишеней, в частности глаз, кожи, печени, ЖКТ, оценка степени повреждения которых положена в основу классификации острой РТПХ, разработанной Glucksberg H. et al. в 1974 году [82]. В настоящее время данная классификация модифицирована, и на ее основе выделяют 4 степени тяжести поражения (от + до +++) различных органов и I–IV стадии в зависимости от комбинации указанных повреждений [36].

1.4. Лёгочные осложнения после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Наряду с повреждением вышеупомянутых органов-мишеней в ранние сроки после алло-ТГСК изменения могут происходить и со стороны дыхательной системы. Одним из наиболее часто встречающихся (до 8%) [146] осложнений является некардиогенный отёк лёгких, который развивается стремительно чаще на второй-третьей неделе от момента алло-ТГСК в результате повышенного гидростатического давления в лёгочных капиллярах. К другому раннему осложнению дыхательной системы, возникающему в первые две недели после алло-ТГСК с частотой встречаемости до 5%, относят

респираторный дистресс-синдром, совпадающий по времени с периодом приживания нейтрофилов и являющегося причиной нарушения мукоцилиарного клиренса. Также в литературных источниках имеются сведения о диффузном альвеолярном кровотечении как одного из наиболее редких повреждений лёгких, ассоциированных с ТГСК, с частотой возникновения у детей до 0,01%. Общеизвестным жизнеугрожающим респираторным осложнением является трансплантационно-ассоциированная тромботическая микроангиопатия (ТМА, ТА-ТМА), представляющая собой гетерогенную группу заболеваний, протекающих с микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией в результате скопления тромбоцитов в микроциркуляторном русле, что приводит к ишемии паренхимы лёгких. Частота встречаемости широко варьирует в разных исследованиях от 0,5 до 76%, что обусловлено отсутствием стандартизированного подхода к диагностике данного состояния. К факторам риска возникновения ТМА относят, в частности, вирусные или грибковые инфекции [175].

Инфекционные осложнения в раннем посттрансплантационном периоде, по данным авторов [174], достигают 80%, из них грибковые возбудители верифицированы в 38% случаев, бактериальные и вирусные поражения выявлены в среднем у 9 и 10% пациентов, соответственно.

Важную роль в формировании отдаленных осложнений после трансплантации играют изменения гомеостаза реципиента В- и Т-лимфоцитами донора по типу аутоиммунного заболевания. Длительное время классификация РТПХ заключалась в разделении на распространенную и локальную формы в зависимости от числа компрометированных органов [107].

Персистирующая или возобновляющаяся РТПХ характеризуется наличием признаков классической острой РТПХ в сроки более 100 суток после трансплантации без появления симптомов хронической РТПХ.

Использование современных протоколов кондиционирования существенно изменило как сроки, так и клинические проявления острой и хронической РТПХ, что может проявляться формированием «синдрома

перекреста», когда признаки острой РТПХ непрерывно возникают на фоне течения хронической РТПХ [58, 110]. По данным Консенсуса ВОЗ, эту категорию относят к прогностически более неблагоприятной и её объединяют с хронической РТПХ в одну большую группу [91].

Хроническую РТПХ, возникающую после аллогенной ТГСК, диагностируют у 30-70% пациентов [171]. Это одно из наиболее тяжелых осложнений, которое имеет ряд общих и различных патогенетических особенностей при сравнении с острой РТПХ.

Установлено, что уже на этапе кондиционирования возникают воспалительные изменения в органах и тканях, сопровождающиеся выбросом таких медиаторов воспаления как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α . Далее антигенпрезентирующие клетки активируются вышеуказанными цитокинами, а также антигенами поврежденных тканей и кишечной микрофлоры. Под воздействием АПК происходят стимуляция наивных Т-клеток донора и дифференцировка Т-лимфоцитов-хелперов (Th1) и цитотоксических Т-лимфоцитов (Tc1), Т-лимфоцитов, приводящих к повреждению тканей и формированию фиброза (Th17, Tc17). Кроме этого, АПК участвуют в процессе экспансии эффекторных Т-клеток, которые содействуют развитию РТПХ в тимусе, периферических лимфоидных органах, коже, лёгких, кишечнике, печени [64, 170].

Также установлено, что наивные Т-клетки участвуют в запуске хронической РТПХ с повреждением тимуса и нарушением презентации антигенов донора в тканях, что ведет к неправильной активации и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов. Возникшая в результате этого дисфункция тимуса вызывает образование аутореактивных и аллореактивных Т-клеток.

Аутоантитела индуцируют фосфорилирование тирозина, аккумулируют активированный кислород, стимулируют экспрессию гена коллагена I типа, что является важными причинами в развитии фиброза. Их часто обнаруживают у пациентов с хронической РТПХ.

Характерным примером аллореактивных клеток являются анти-НУ-антитела. Их обнаруживают после ТГСК у 80% [171] реципиентов мужского пола от доноров женского пола. Обнаружение анти-НУ-антител через 3 месяца после трансплантации могут быть предикторами развития хронической РТПХ. Аллоантитела и колониестимулирующий фактор-1-зависимые макрофаги донора способствуют насыщению в тканях трансформирующего фактора роста- β , что приводит к таким клиническим проявлениям хронической РТПХ, как облитерирующий бронхиолит и склеродерма (Рисунок 1).

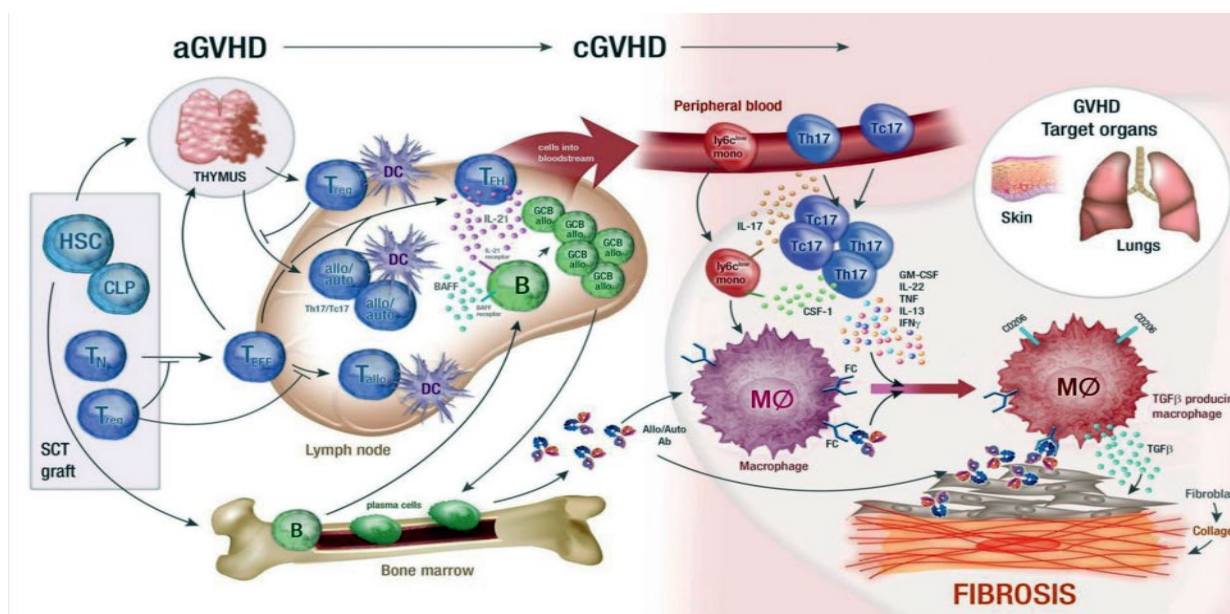


Рисунок 1 - Схема клеточных и молекулярных механизмов, участвующих в патогенезе острой и хронической РТПХ [64, 171]

Стоит отметить, что в патогенезе развития хронической РТПХ преобладает роль В-клеток на фоне взаимного участия в процессе Т-и В-лимфоцитов.

К числу часто поражаемых органов-мишеней относятся кожа, глаза, лёгкие, почки, печень, суставы, желудочно-кишечный тракт.

Частота встречаемости осложнений со стороны дыхательной системы после алло-ТГСК, по данным разных авторов, имеет широкий разброс, достигая показателей 25–60%, и является одной из главных причин смертности взрослых больных [172]. В то же время, поражения лёгких у детей выявляются реже (в

30–35% случаев) [15, 115] и в меньшей степени приводят к летальным исходам, но оказывают существенное отрицательное влияние на качество жизни пациентов [25, 71].

Все респираторные осложнения после алло-ТГСК разделяют на инфекционные и неинфекционные. Одними из наиболее частых инфекционных осложнений являются пневмонии. Частота их возникновения, согласно данным Aguilar-Guisado M et al., достигает 25% [2]. Бактерии занимают ведущее место среди возбудителей пневмонии, их доля доходит до 44% [174]. Реже отмечены микозы (29%) и вирусы (19%). В другом исследовании представлено [27] иное распределение по частоте выявления возбудителей инфекционных легочных осложнений. В раннем периоде преобладали грибковые возбудители (38%), тогда как на долю вирусов и бактерий приходилось по 10 и 9%, соответственно. Следует отметить, что в 20% случаев не удалось установить возбудителя, тогда как у 22% пациентов выявлено сочетание возбудителей. Авторы данного исследования в позднем периоде после алло-ТГСК отмечают отсутствие существенных изменений в этиологической структуре пневмоний: грибковые – 24 %, бактериальные и вирусные по 12 и 9 %, соответственно, комбинированные – 17 %, без установления возбудителя – 38 %.

Наиболее частыми причинами микозов были *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida krusei*, *Aspergillus niger*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*. Следует отметить, что достоверной взаимосвязи между выявлением микозов и последующими лёгочными осложнениями не установлено.

В структуре возбудителей бактериальных пневмоний ведущая роль отводится грамотрицательным микроорганизмам, среди которых доминирует *Streptococcus viridans*, достигая 1/3 случаев, у каждого пятого пациента выявляется *Klebsiella pneumoniae*. На долю таких возбудителей как *Pseudomonas spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Staphylococcus epidermalis*, по данным исследователей, приходится от 4 до 9% пневмоний.

Основными причинами вирусных лёгочных осложнений являются Cytomegalovirus, HHV 6 типа, EBV, HSV-1,2 в 34%, 21%, 18%, 16%, соответственно. Значительно реже встречаются такие возбудители как Adenoviridae – 9 %, Parvoviridae. На их долю в литературных источниках приходится по 9 и 2 %, соответственно.

В последние годы внимание многих исследователей посвящено новой коронавирусной инфекции (COVID-19), в том числе у пациентов онкогематологического профиля. Так, в работе А.А. Синяева с соавт. [169] приведены сведения о течении COVID-19 у взрослых с острыми лейкозами после аллогенной ТГСК. Установлено, что большая часть обследованных перенесла новую коронавирусную инфекцию в лёгкой форме. У 34,1% пациентов она не сопровождалась развитием клинических проявлений. При этом в 18,2% случаев была диагностирована пневмония. Авторами отмечено, что перенесенная инфекция COVID-19 не оказала значимого влияния на течение длительного посттрансплантационного периода.

В связи с успешным применением эффективных антибактериальных, противогрибковых и противовирусных препаратов проблема инфекционного поражения лёгких приобрела меньшую значимость.

1.5. Классификация и функциональная диагностика поздних неинфекционных лёгочных осложнений

Поздние неинфекционные лёгочные осложнения объединены общим термином LONIPC (Late Onset Non-infectious Pulmonary Complications). Как правило, они возникают через 3 месяца после ТГСК с частотой 10-25% [80]. Первое подробное описание поражения респираторной системы в виде облитерирующего бронхиолита, приведшего к смерти пациента с хронической РТПХ, было дано в 1982 году [97]. К 1987 году опубликовано несколько случаев поздних неинфекционных лёгочных осложнений, объединенных под общим названием «заболевание нижних дыхательных путей у реципиентов алло-ТГСК» [16]. В 1998 году разработана первая классификация LONIPC, согласно

которой среди поражений лёгких неинфекционного генеза было выделено 5 групп: облитерирующий бронхиолит, облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией, диффузные альвеолярные повреждения, лимфоцитарная интерстициальная пневмония и неклассифицируемая пневмония [82]. В 2001 году представлена другая классификация с разделением респираторных нарушений на криптогенную организуемую пневмонию (COP), синдром облитерирующего бронхиолита (BOS) и синдром идиопатической пневмонии (IPS) [4]. К 2011 году установлено большое количество разнообразных как по патогенезу, так и клиническому течению осложнений дыхательной системы, что нашло отражение в новой расширенной классификации [83] (Таблица 1).

Таблица 1 - Клинический спектр повреждений лёгких после ТГСК

Клинический спектр заболеваний в зависимости от локуса первичного тканевого повреждения		
Паренхима лёгкого	Эндотелий сосудов	Эпителий дыхательных путей
Острый интерстициальный пневмонит*	Ассоциированный с приживлением респираторный дистресс-синдром*	Криптогенная организуемая пневмония (COP)*
Острый респираторный дистресс-синдром* VCNU (бисхлороэтилнитрозомочевина) – ассоциированный пневмонит Лучевой пневмонит Отсроченный синдром легочной токсичности*	Некардиогенный синдром повышенной капиллярной проницаемости* Диффузные альвеолярные кровоизлияния* Вено-окклюзивная болезнь лёгких Трансфузионно-ассоциированное острое повреждение лёгких	Синдром облитерирующего бронхиолита (BOS)*
Посттрансплантационный лимфопролиферативный синдром Эозинофильная пневмония Лёгочный альвеолярный протеиноз	Лёгочный цитолитический тромбоз Лёгочная артериальная гипертензия Тромбоземболия лёгких	

* – состояния, относящиеся к синдрому идиопатической пневмонии (IPS)

Все предложенные классификации учитывают только гистологические изменения лёгочной ткани, чем обусловлены сложности в их практическом применении.

В связи с этим была создана кардинально отличающаяся от ранее разработанных классификация, основанная на данных функции внешнего дыхания, как простого и объективного инструмента для диагностики и динамического контроля LONIPC. По результатам ФВД, поздние неинфекционные лёгочные осложнения разделены на рестриктивную и обструктивную дыхательную недостаточность [60, 111]. Признаками рестриктивной дыхательной недостаточности являются снижение показателя форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ, FVC) менее 80% от нормы и возрастание индекса Генслера (отношение показателя объёма форсированного выдоха за 1 секунду к ФЖЕЛ ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$, FEV_1/FVC)). Ко второй группе относят изменения со снижением $ОФВ_1$ при неизменной ФЖЕЛ, что ведет к снижению индекса Генслера менее 70%. Механизм вышеописанных изменений объясняется обструкцией мелких дыхательных путей вследствие прямого иммунного поражения Т-клетками донора. Описаны варианты и опосредованного воздействия на дыхательные пути с нарушением мукоцилиарного клиренса или аспирации при эзофагальном рефлюксе, являющихся непрямым следствием хронической РТПХ.

Иммунный механизм, как отмечено выше, играет ведущую роль в развитии осложнений со стороны дыхательной системы. В основе патологического процесса на ранних сроках после ТГСК преобладает острое повреждение на фоне воздействия активных Т-клеток донора на моноциты реципиента с выделением провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α), индукцией иммунного ответа липополисахаридами микрофлоры больного, развитием оксидативного стресса с последующим апоптозом эндотелия и недостатком сурфактанта. Поздний период после ТГСК характеризуется взаимодействием донорских лимфоцитов с антигенами реципиента по причине расхождения в минорных Н-антигенах, что сопровождается значительным повреждением тканей, в частности, с участием интерферона γ . Немаловажное значение в презентации антигена отводится легочным дендритическим клеткам [83].

Возникновению аллоиммунных реакций могут способствовать поражение лёгких в результате приёма химиотерапевтических препаратов, тотального облучения тела, проведения неродственных ТГСК, отсутствия антитимоцитарного глобулина в кондиционировании, женский пол донора у реципиента мужского пола [34]. При применении режимов кондиционирования со сниженной токсичностью LONIPС развиваются реже [28, 100].

Одним из самых тяжелых проявлений LONIPС является синдром облитерирующего бронхиолита (*bronchiolitis obliterans syndrome; BOS*), возникающий преимущественно в период 12-24 месяцев после ТГСК. Частота его развития составляет 5-11%, а летальность, по разным данным, варьирует от 40 до 100% [15, 25, 71, 101]. Клиническая картина неспецифична, сопровождается возникновением кашля, одышки, диспноэ, свистящими хрипами при аускультации. В комплексном исследовании используются такие инструментальные методы, как рентгенография и компьютерная томография (КТ), бронхоскопия с трансбронхиальной биопсией. Учитывая высокую вероятность развития фиброза с диффузными участками бронхоэктазов, а также высокую чувствительность спирометрии к обструкции дыхательных путей, исследователи отводят важную роль исследованию ФВД с целью выявления доклинических изменений. Уменьшение на 20% объема форсированного выдоха за 1 секунду даже при нормальном показателе индекса Генслера (> 70%), по данным многих авторов, может быть диагностическим признаком BOS [50, 117]. Согласно усовершенствованным критериям, при облитерирующем бронхиолите $ОФВ_1$ составляет менее 75% от должных значений, снижаясь более чем на 10% в течение 2 лет, и остаточный объём лёгких (ООЛ) при этом превышает 120% от должного [48, 123].

Другой более редкой нозологической единицей поздних неинфекционных осложнений дыхательной системы является криптогенная организуемая пневмония (*cryptogenic organizing pneumonia; COP*). Встречается, по данным авторов, в период от 1 до 13 месяцев после ТГСК с частотой до 1,4%, и ее летальность достигает 21% [170]. Клиническая картина

также неспецифична, но, в отличие от BOS, по данным ФВД, преобладает рестриктивный тип нарушений, обусловленный появлением участков разрастания соединительной ткани в респираторных бронхиолах и альвеолярных протоках.

Интерстициальная пневмония (*idiopathic pneumonia syndrome; IPS*) встречается у 20-50% пациентов в сроки около 4 месяцев после аллогенной ТГСК, имеет высокую летальность, достигающую 74% [83]. Рестриктивные нарушения, по данным методов исследования функции дыхания, обусловлены массивным поражением альвеол, в патогенезе которого важное значение придается повреждению сосудов лёгких, негативным последствием химиотерапии и облучения при исключении инфекционных причин, сердечной и острой почечной недостаточности [32].

Подходы к лечению и профилактике LONIPС различаются в зависимости от нозологической формы. Так, при COP доказана высокая эффективность кортикостероидных препаратов, которые активно применяются для предотвращения лёгочного фиброза [117]. Терапия IPS и BOS сопровождается большими трудностями и имеет худший прогноз. В настоящее время используются различные комбинации цитостатических, гормональных препаратов, ингибиторов кальциневрина, известны схемы с включением в терапию макролидов, азитромицина [55, 86, 96]. В работе P. Jaksch et al. показана эффективность применения экстракорпорального фотофереза у пациентов с облитерирующим бронхиолитом [49].

Несмотря на широкое освещение проблемы возникновения неинфекционных респираторных осложнений после алло-ТГСК, в мировой научной литературе ограничено количество работ, посвященных комплексной оценке функции лёгких на основе современных методов диагностики, особенно у детей. В большинстве своём представленные работы основаны на проведении одной лишь спирометрии. Так, в работе I. Serveri et al. продемонстрированы результаты спирометрии 75 детей в сроки 3, 6, 24 месяцев после ТГСК, где нарушения по рестриктивному типу выявлены в 44%, 85%, 62% случаев,

соответственно, при отсутствии явных клинических симптомов [15]. Схожие результаты были получены при 10-летнем периоде наблюдения группы больных после ТГСК, когда через 3-6 месяцев появлялись изменения по рестриктивному типу, в дальнейшем доля нарушений возрастала и была выше в группе пациентов после облучения. Стоит отметить, что уже через три года наблюдения те или иные отклонения от нормы отмечались более чем у 70% пациентов [28].

В единичных работах представлены сведения о более высокой чувствительности показателя спирометрии СОС 25-75% (FEF 25-75%) к раннему выявлению обструктивных нарушений в сравнении с ОФВ₁. Эти данные были получены при обследовании группы из 18 детей (возраст $14,1 \pm 3,7$ лет), которым диагностировали синдром облитерирующего бронхиолита после ТГСК. Авторы установили, что в 61% случаев были бы пропущены начальные признаки BOS при использовании только одного параметра ОФВ₁. При этом уменьшение показателя СОС 25-75% более чем на 30% от предтрансплантационного исследования позволяло повысить чувствительность исследования до 78% [113].

В качестве потенциально лучшего способа выявления респираторных осложнений T. Parimon et al. была предложена оценка функции лёгких по результатам суммарных данных показателей ОФВ₁ и DL_{CO}, выраженных в баллах (ОФВ₁: > 80% = 1,7; 70-79% = 2; 60-69% = 3,5; 50-59% = 4; 40-49% = 5; < 40% = 6. DL_{CO} с поправкой на уровень гемоглобина: > 80% = 1; 70-79% = 2; 60-69% = 3; 50-59% = 4; 40-49% = 5; <40% = 6. Суммарный балл (ОФВ₁ + DL_{CO}): < 2 = LFS I, 3-5 = LFS II, 6-9 = LFS III, 10-12 = LFS IV) [85, 123]. Однако в детской практике такой подход не получил широкого распространения, в частности, в связи со сложностью выполнения исследования ДСЛ для пациентов, не достигших 10-летнего возраста.

Как указано выше, неинфекционные респираторные осложнения могут сопровождаться изменениями в сосудах дыхательной системы с вовлечением в патологический процесс альвеоло-капиллярной мембраны, что особенно

выражено после облучения и может являться причиной снижения диффузионной способности (ДСЛ, DL_{CO} , TL_{CO}) лёгких, то есть процесса переноса кислорода из альвеол в кровотоки.

В мировой литературе имеется небольшое количество работ, посвященных изучению ДСЛ у детей после аллогенной ТГСК [13, 31, 51, 59, 78, 85]. Во многих исследованиях отражены попытки выделения показателя диффузионной способности лёгких в качестве предиктора общей бессобытийной выживаемости у этой группы пациентов. Так, в одной из последних работ, посвященных данной теме, Н. J. Lee et al. представили данные ФВД 176 детей после аллогенной ТГСК по поводу злокачественных новообразований. Было установлено, что низкие значения ДСЛ уже перед трансплантацией костного мозга повышали риск безрецидивной смертности [59]. В других исследованиях у взрослых оценивали показатели функции внешнего дыхания как маркеры долгосрочной выживаемости пациентов с ОЛЛ после пересадки стволовых кроветворных клеток. Авторы отмечают зависимость между низкими показателями диффузионной способности лёгких через год после трансплантации с высокой смертностью больных [38]. В более ранних работах S. W. Crawford et al. установили, что уменьшение ДСЛ еще до ТГСК является независимым фактором снижения выживаемости пациентов [37, 38]. Эти выводы идут вразрез с данными R. Ghalie et al., которые не обнаружили подобной взаимосвязи [35]. Несмотря на противоречивые данные, большинство исследователей сходятся во мнении, что химиотерапия, кондиционирование, в том числе с облучением, могут оказывать существенное воздействие на альвеолярно-эндотелиальную мембрану, приводя к нарушению транспорта газов через неё. Выявлено, что доля пациентов с низкими показателями ДСЛ достигала 80%, включая тех больных, кто не имел каких-либо клинических проявлений поражения дыхательной системы [87, 94]. У части взрослых пациентов более выраженное нарушение диффузионной способности лёгких с последующим её неполным восстановлением наблюдали в первые 3 месяца после ТГСК. Подобные длительные изменения могут отражать устойчивое

повреждение альвеоло-капиллярной мембраны и субклинический фиброз лёгких [27].

Методом определения вентиляционной функции, не требующим кооперации с пациентом, является импульсная осциллометрия (ИОМ, IOS), применяемая у детей с трёх лет. Несмотря на доступность и простоту проведения данной методики, в изученной нами литературе не было найдено чётких сведений о динамике показателей ИОМ у больных после проведения ТГСК.

Большинство исследований, посвященных изучению функции респираторной системы, основано на изменениях непосредственно паренхимы лёгких и дыхательных путей. При этом не уделяется внимание оценке эффективности работы мышц, участвующих во внешнем дыхании и представляющих часть так называемой «респираторной помпы» [52]. Известно, что химиотерапия, режимы кондиционирования, а также схемы лечения и профилактики РТПХ, включающие в том числе глюкокортикостероиды, могут приводить к нарушению белкового синтеза и, как следствие, к распаду миозина [71, 79]. Считается, что он в большей степени подвержен деградации относительно других типов белков поперечно-полосатой мускулатуры. В результате у пациентов развивается саркопения, при которой уменьшение размера и числа мышечных волокон происходит с участием трёх лизосомальных систем (лизосом, убиквитин-протеаз, протеосом), активирующихся в свою очередь провоспалительными цитокинами организма и опухолевых клеток (фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкины 1В и 6, интерферон γ и фактор индукции протеолиза) [70, 72, 74].

Клинически саркопения может проявляться утомлением и слабостью. Под утомлением понимают обратимое состояние, при котором происходит снижение силы и скорости сокращения мышц в результате их чрезмерной работы с возможным восстановлением после отдыха. Под слабостью подразумевают состояние, при котором мышечная сила снижена и в условиях «покоя» [21]. По данным авторов, в подобные нарушения в ряде случаев

вовлекается вся поперечно-полосатая мускулатура, в том числе дыхательная [158].

На современном этапе известно большое количество методов оценки состояния мышц, принимающих участие в процессе дыхания. Цель этих методов различна, она базируется на определении эффективности работы, морфологических особенностей и функционального состояния респираторной мускулатуры [131]. Наиболее широко применяются накожная и стимуляционная миография [133, 136, 159, 177], различные способы определения трансдиафрагмального давления [129], ультразвуковая диагностика непосредственно диафрагмы [162] и другие. В последние годы ведущее место отводится исследованию, в основе которого лежит измерение максимального инспираторного (PI max) и экспираторного (PE max) давления в ротовой полости [131].

Однако не все из известных методик могут быть применены у детей ввиду сложности выполнения, немаловажное значение имеет болезненность диагностических процедур, сопровождающаяся выраженной негативной реакцией, особенно у пациентов младшего возраста. При этом доступным исследованием, которое может быть использовано в педиатрической практике и лишённое вышеперечисленных недостатков, является метод определения окклюзионного давления в ротовой полости. Он позволяет сделать вывод об эффективности работы дыхательной мускулатуры (ЭРДМ). Исследований с использованием этого метода у детей с онкогематологическими заболеваниями не найдено.

1.6. Влияние лёгочных осложнений после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на общее состояние пациентов

В доступной нам литературе большое внимание уделено проблеме общего соматического состояния детей после ТГСК. Имеются работы, посвященные изучению лёгочных осложнений, их влиянию на качество жизни. Установлена прямая связь между респираторными нарушениями при

хронической РТПХ лёгких и сомнологическими показателями. Так, по данным полисомнографии, бронхообструктивные изменения на фоне BOS значительно чаще приводили к развитию гипоксии и гиповентиляции во сне [118].

Опубликованы данные, посвященные влиянию побочных эффектов со стороны дыхательной системы на общую выживаемость пациентов после аллогенной ТГСК. Например, в одном из последних исследований А.С. Фролова с соавт. показали достоверное ухудшение показателей пятилетней общей выживаемости в результате развития респираторных осложнений у детей с гемобластозами [171]. Стоит отметить, что в группе больных с острой РТПХ лёгочные осложнения не оказывали значимого влияния на ОВ, в отличие от пациентов с хронической РТПХ. В другом исследовании А. Srinivasan et al. выявлено, что снижение параметров функционального состояния дыхательной системы до проведения ТГСК у детей в 2,8 раза повышало риск смертности [112].

Как следует из вышеописанного, раннее выявление респираторных осложнений как до, так и после ТГСК является важной проблемой. В большинстве проанализированных нами работ представлены сведения одного-двух методов функциональной диагностики дыхательной системы, преимущественно у детей старшего возраста и взрослых. В связи с этим исследование, посвященное комплексной оценке функции лёгких, включая пациентов младшего возраста с онкологическими и гематологическими заболеваниями, является актуальным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материалы исследования

Работа выполнена в отделении функциональной диагностики (руководитель - к.м.н. Тихомирова Е.А.) с участием пациентов отделений трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 1 и 2 (руководители – к.м.н. Шелихова Л.Н., д.м.н. Балашов Д. М.) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава Российской Федерации (генеральный 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.), а также в отделении функциональной диагностики и визуализации Лечебно-реабилитационного центра «Русское поле» (директор – к.м.н. Карелин А.Ф.).

В период с февраля 2013 года по январь 2023 года проанализированы результаты исследований 106 детей, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ» и ЛРНЦ «Русское поле». В данную группу включено 40 (37,7%) детей с ОЛЛ, 32 (30,2%) человека с ОМЛ, 34 ребенка (32,1%) с ПИАА (Таблица 2). Возраст детей варьировал от 5 до 17 лет. В исследуемой группе было 52 мальчика (49,1%) и 54 девочки (50,9%). Обследование детей старше пятилетнего возраста обусловлено тем, что применяемые методики требовали активного сотрудничества пациентов.

Оценку функции внешнего дыхания проводили всем детям до ТККС, через 30, 60, 90, 180 суток, 1 год и далее более чем через 2 года после неё. Данная периодичность обусловлена протоколом рутинного мониторинга пациентов после аллогенной ТКСК. 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 миелоидным 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.

Таблица 2 - Характеристика обследованных детей

Параметры		ОЛЛ	ОМЛ	ПИАА
Количество детей, % от общего количества детей	n=106	40 (37,7%)	32 (30,2%)	34 (32,1%)
Пол, % от всех детей	- мужской, n=52 (49,1%) - женский, n=54 (50,9%)	28 12	10 22	14 20
Возраст, лет (медиана; min-max)		11,5 (5-17)	13,9 (5-17)	12,5 (5-17)
НЛА-совместимость донора и реципиента, % от всех ТГСК	- от родственного совместимого донора, n=30 (28,3%)	7	7	16
	- от неродственного совместимого донора, n=25 (23,6%)	3	8	14
	- от гаплоидентичного донора, n=51 (48,1%)	30	17	4

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 3.

Таблица 3 – 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	102	66	71	77	95
Исследование эффективности работы дыхательных мышц	87	57	64	69	83
Исследование диффузионной способности легких	72	46	50	51	66

2.2. Методы обследования

Исследование выполнено на аппарате экспертного класса для комплексного исследования функции легких «MasterScreen» (Viasys Healthcare, Германия). Для оценки вентиляционной функции проводили спирометрию и импульсную осциллометрию, определяли диффузионную способность лёгких методом одиночного вдоха по монооксиду углерода (ДСЛ, DL_{CO}), также оценивали эффективность работы дыхательной мускулатуры (ЭРДМ).

Спирометрия является одним из простых и наиболее доступных функциональных методов диагностики лёгочной функции. Данное исследование было проведено согласно стандартам качества Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS), Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS), Российского респираторного общества [1,148,150]. Оценивали такие показатели [150], как форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЕЛ, FVC), объём

форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$, FEV_1), $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ($FEV_1/ФЖЕЛ$, индекс Генслера), пиковая скорость выдоха (ПСВ, PEF), минутная объёмная скорость на участке кривой «поток-объём» форсированного выдоха 25% ($МОС_{25\%}$, $MEF_{25\%}$), минутная объёмная скорость на участке кривой «поток-объём» форсированного выдоха 50% ($МОС_{50\%}$, $MEF_{50\%}$), минутная объёмная скорость на участке кривой «поток-объём» форсированного выдоха 75% ($МОС_{75\%}$, $MEF_{75\%}$), средняя объёмная скорость на участке кривой «поток-объём» форсированного выдоха между 25% и 75% ($СОС_{25-75\%}$, $ММЕF_{25-75\%}$).

Тип вентиляционных нарушений устанавливали на основании критериев, разработанных для педиатрической практики профессором, д.м.н. О.Ф. Лукиной [148, 149, 150].

Другим методом определения вентиляционной функции лёгких, использованным в работе, являлась ИОМ. Данное исследование представляет собой неинвазивный способ оценки состояния дыхательной системы, важной отличительной особенностью которого является отсутствие требований к высокой степени сотрудничества пациента. Таким образом, метод может успешно применяться у детей младшего возраста, а также у ослабленных пациентов, которые не могут технически правильно выполнить спирометрию. Физической основой метода служит регистрация изменений бронхов в ответ на ритмично подаваемые в них аппаратом порции воздуха с периодичностью, превышающую физиологическую частоту дыхательных движений. Диапазон этих осцилляций стандартизирован и находится в пределах от 5 до 35 Гц [109]. Правильная оценка результатов ИОМ требует не менее трех успешных манёвров спокойного дыхания. Показатели образующегося давления от подаваемого в дыхательные пути воздуха подлежат последующему анализу.

Математический подсчёт полученных данных заключается в проведении спектрального анализа методом Фурье, в результате чего рассчитываются фрикционный, эластический и инерционный компоненты общего сопротивления дыхательных путей (Zrs).

Соппротивление, возникающее при прохождении потока воздуха по трахеобронхиальной системе, представляет собой фрикционный компонент и называется резистансом (Rrs).

Реактанс (Xrs) представляет собой другое звено общего дыхательного сопротивления. Он образуется путем разнонаправленного взаимодействия эластического и инерционного компонентов, которые формируются на фоне подвижности в процессе дыхания лёгочной ткани, бронхов с одной стороны и органов грудной клетки с другой.

Следующим показателем ИОМ, подлежащим анализу, является резонансная частота ($Fres$). Она отражает состояние, когда общее сопротивление дыхательных путей представлено одним фрикционным компонентом вследствие взаимного нивелирования показателей реактанса при определенной частоте осцилляций [67, 99, 109, 120, 145].

Изменения показателей ИОМ, соответствующие различным частотам подаваемых аппаратом воздушных колебаний, могут свидетельствовать об уровне нарушения бронхиальной проходимости. Например, повышение резистанса при частоте осцилляций 20 Гц ($R20Hz$) позволяет сделать вывод о поражении крупных бронхов, а повреждение периферических дыхательных путей можно диагностировать по величине реактанса при частоте 5 Гц ($X5Hz$) [120]. По данным авторов каких, одним из наиболее чувствительных признаков, свидетельствующих о наличии обструктивных нарушений у детей, является повышение $X5Hz$ в сочетании с увеличением резонансной частоты ($Fres$) [15]. Анализировали все вышеуказанные показатели, выраженные в процентах относительно должных величин.

Для оценки лёгочного газообмена проводили исследование диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха (Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide - $DLco$). По данным литературы, этот метод является вторым по значимости способом исследования функции дыхательной системы после спирометрии [111]. С его помощью можно оценить объём альвеолярной вентиляции (Va), диффузионные

свойства альвеолярно-капиллярной мембраны и лёгочных сосудов, ограничение их площади вследствие неравномерности распределения вентиляционно-перфузионных отношений в лёгких [135, 174], коэффициент диффузии (DL_{COc}/V_a).

Во время исследования пациент должен дышать в мундштук через рот с закрытым специальным зажимом носом. После нескольких спокойных дыхательных циклов обычным воздухом по команде было необходимо сделать длинный выдох, затем совершить максимально возможный и быстрый (не более 4 секунд) вдох газовой смеси с малым содержанием окиси углерода (0,24-0,26% монооксид углерода, 9-10% гелий, остальное – синтетический воздух). После этого пациенту нужно задержать дыхание на 8-10 секунд и затем сделать еще один выдох. Тест считали качественно выполненным, когда получали минимум два технически приемлемых измерения с пятиминутным интервалом [154].

Кроме того, оценивали эффективность работы дыхательной мускулатуры, которая в структуре респираторной системы является одним из основных функциональных составляющих и наряду с воздухопроводящими путями, альвеолярным аппаратом, грудной клеткой, а также нейрогуморальным механизмом регуляции участвует в процессе лёгочной вентиляции [176, 177]. Использовали модифицированный метод измерения окклюзионного давления (ОД) в полости рта, образующегося вследствие перекрытия потока воздуха в течение 0,1 секунды вдоха при спокойном дыхании и при выполнении манёвра максимальной вентиляции лёгких (МВЛ) с определением показателей $P_{0,1}$ и $P_{0,1\max}$, являющихся отражением эффективности центральной регуляции дыхания (так называемого нейрореспираторного драйва). Эти параметры позволяют оценить не силу инспираторных мышц изолированно от силы экспираторных дыхательных мышц (ДМ), а даёт информацию о скоординированной работе всей дыхательной мускулатуры у пациентов разного возраста на самостоятельном дыхании как в покое, так и при нагрузке.

В доступной нам литературе данному методу исследования посвящены единичные работы [29, 58, 130, 136, 177]. В связи с этим возник вопрос установления должных величин и определения границ нормы.

2.3. Исследование эффективности дыхательной мускулатуры у здоровых детей

Для решения данной задачи было проведено обследование группы здоровых детей, состоящей из 93 человек (из них 46 - мальчики) в возрасте от 5 до 18 лет (средний возраст $10,5 \pm 3,9$ лет) с ростом от 104 до 190,5 см, массой тела от 17 до 109,4 кг. Росто-весовые показатели 23 детей находились за пределами 3 и 97 центилей, что позволило сделать вывод о дисгармоничности их физического развития. У большинства детей ($n=70$) антропометрические данные не выходили за границы нормальных значений, а физическое развитие было гармоничным.

В соответствии с техникой выполнения исследования пациенты должны были дышать ртом через мундштук в положении сидя. При этом использовали назальный зажим для исключения носового дыхания. Определение окклюзионного давления было осуществлено двумя способами: при спокойном дыхании ($P_{0,1}$) и при выполнении манёвра МВЛ ($P_{0,1 \max}$). Выполняли по 5 попыток согласно вышеуказанной методике. Для исключения быстрого утомления мышц между попытками были регламентированы перерывы длительностью более 1 минуты. В итоговую оценку включали лучшие параметры $P_{0,1}$ и $P_{0,1 \max}$, полученные при наиболее точном выполнении техники исследования. Определяемые показатели были представлены в килоПаскалях (кПа, kPa).

Анализ полученных данных в группе здоровых детей выявил достоверную корреляцию между следующими показателями: $P_{0,1}$ и ростом, массой тела, возрастом детей, $P_{0,1 \max}$ и ИМТ, полом пациентов (Таблица 4).

Таблица 4 - Взаимосвязь между показателями P0,1 и P0,1 мах и антропометрическими данными и полом пациентов

Показатель	Коэффициент корреляции при $p < 0,05$				
	Пол	Рост, см	Масса, кг	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²
P0,1*, кРа	-0,01	-0,58	-0,44	-0,57	-0,17
P0,1** мах, кРа	0,23	-0,04	0,09	-0,12	0,26

*для P 0,1 проводили расчёт в зависимости от показателей роста:

$$1) P 0,1 = 0,5621 - 0,0026 \times \text{рост (см)},$$

**для P 0,1 мах проводили расчёт в зависимости от значения ИМТ:

$$2) P 0,1 \text{ мах} = 1,6712 + 0,0682 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)}.$$

Следующим этапом работы стало определение границ нормальных значений ЭРДМ на основе центильного распределения полученных данных, представленных в процентах относительно к должным величинам. Значения, которые соответствовали 10 центилю, определили как нижнюю границу нормы. Тогда как уровень верхней границы равнялся 90 центилю. Центильное распределение параметров P0,1 и P0,1 мах представлено в Таблице 5.

Таблица 5 - Центильное распределение показателей P0,1 и P0,1 мах в процентах к должному значению у здоровых детей

Показатель ЭРДМ	P 3	P 10	P 25	P 50	P 75	P 90	P 97
P0,1, % к должному значению	37,1	49,4	76,1	100,1	129,6	143,5	168,5
P0,1 мах, % к должному значению	58,3	60,6	78,9	99,56	121,4	146,8	161,2

Таким образом, определение функционального состояния респираторных мышц вышеописанным методом с вычислением показателей P0,1 и P0,1 мах может быть использована у детей вне зависимости от гармоничности физического развития при должном уровне их кооперации. Представленный

способ оценки ЭРДМ может быть применён в педиатрической практике у пациентов с различной патологией, в том числе с онкогематологическими заболеваниями.

2.4. 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, неприживания 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.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. 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 [44]. 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 лёгких. Стоит отметить, что из-за технической сложности выполнения исследование диффузионной способности лёгких удалось провести лишь каждому третьему ребёнку до 10 лет.

При сравнительном анализе полученных результатов во всех контрольных точках длительного наблюдения достоверные различия ($p < 0,05$) были установлены для показателя СОС 25-75% спирометрии. Этот параметр у детей первой группы был значимо ниже в течение всего периода наблюдения. Также у пациентов до 10 лет 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. По другим показателям спирометрии значимых различий между двумя группами пациентов также не выявлено (Рисунок 2).

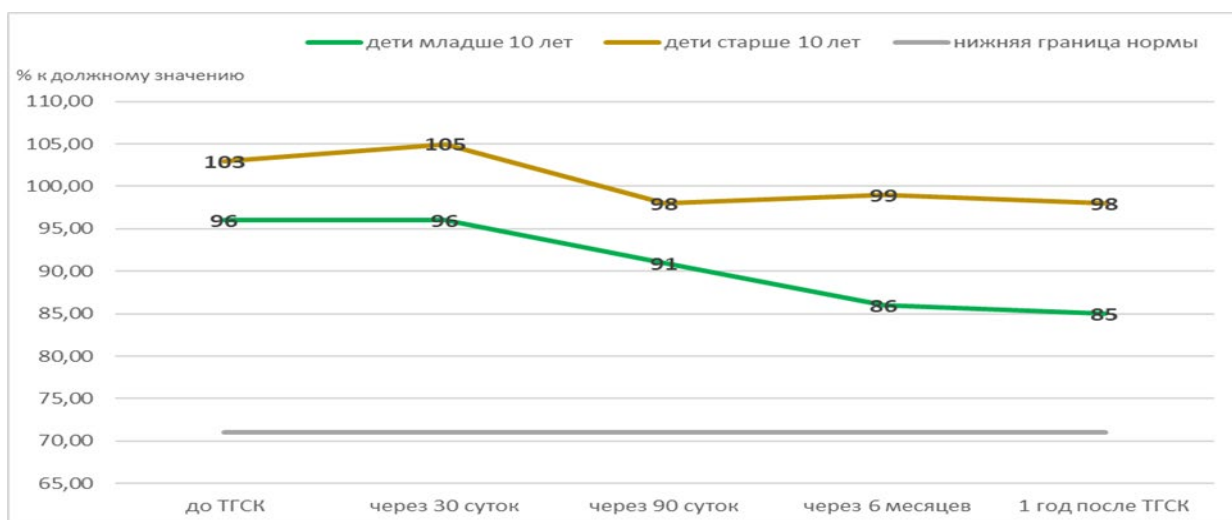


Рисунок 2 - Динамика изменений показателя СОС 25-75% спирометрии после аллогенной ТГСК в зависимости от возраста пациентов

При анализе вентиляционной функции лёгких методом импульсной осциллометрии между указанными группами отмечены достоверные различия для параметра X5Hz. Данный показатель 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 максимального ухудшения к 6 месяцам контроля с последующим неполным восстановлением к исходному показателю через один год. У обследованных первой группы параметры ИОМ были стабильны во всех контрольных точках и не имели достоверных различий по сравнению с исследованием до ТГСК (Рисунок 3).

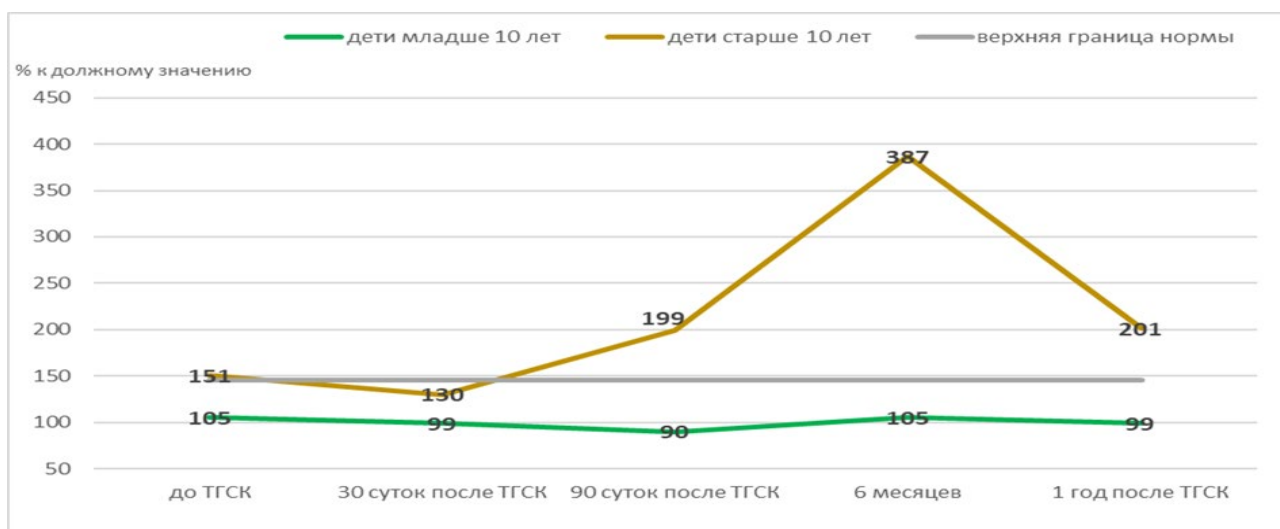


Рисунок 3 - Динамика изменений медиан реактанса импульсной осциллометрии после аллогенной ТГСК в зависимости от возраста пациентов

Другие показатели импульсной осциллометрии, диффузионной способности лёгких и эффективности работы дыхательных мышц не имели значимых отличий в обеих группах в течение всего периода наблюдения.

Таким образом, основные достоверные различия параметров получены для исследований спирометрии и импульсной осциллометрии, динамические изменения которых носили разнонаправленный характер в разных возрастных группах.

3.2. 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 лёгких до ТГСК. Первую группу (n=35; 33%) составили дети, которые имели отклонения от нормы, по данным спирометрии и импульсной осциллометрии. У всех пациентов этой группы были выявлены нарушения по обструктивному типу. Указанные изменения в большинстве случаев были обусловлены ранее перенесёнными 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 лёгочных артерий, еще у 3 обследованных – фиброзно-спаечные поствоспалительные изменения, и один ребёнок перенёс респираторный дистресс-синдром с интерстициальным отёком лёгких. 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 ОФВ₁ и СОС 25-75% (Рисунок 4) по сравнению с пациентами без исходных нарушений (Рисунок 5).

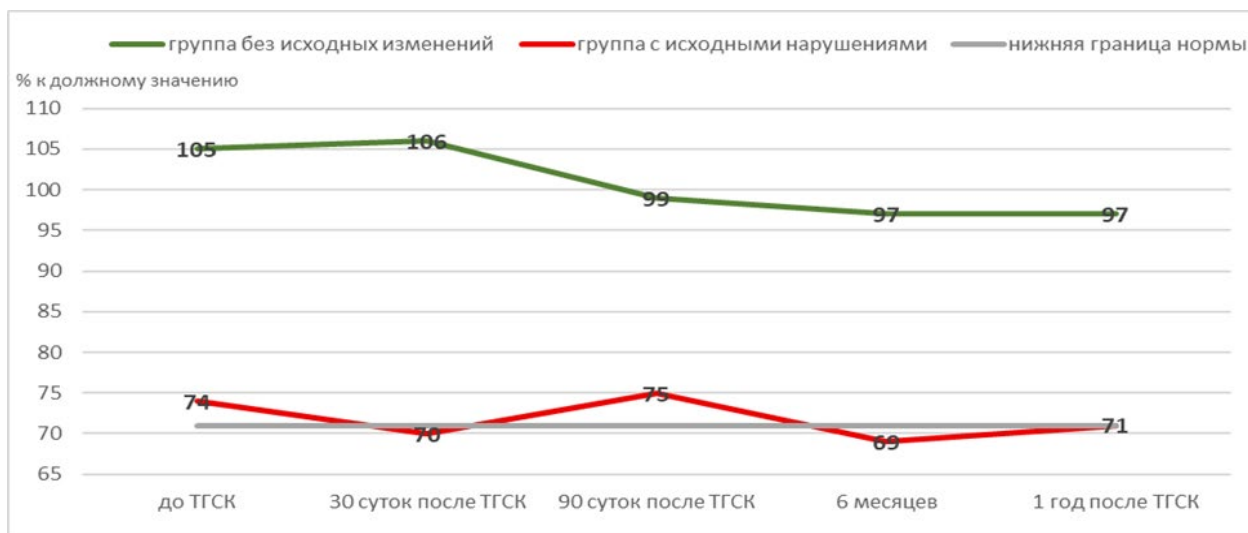


Рисунок 4 - Динамика изменений показателя СОС 25-75% спирометрии в зависимости от исходных нарушений перед аллогенной ТГСК

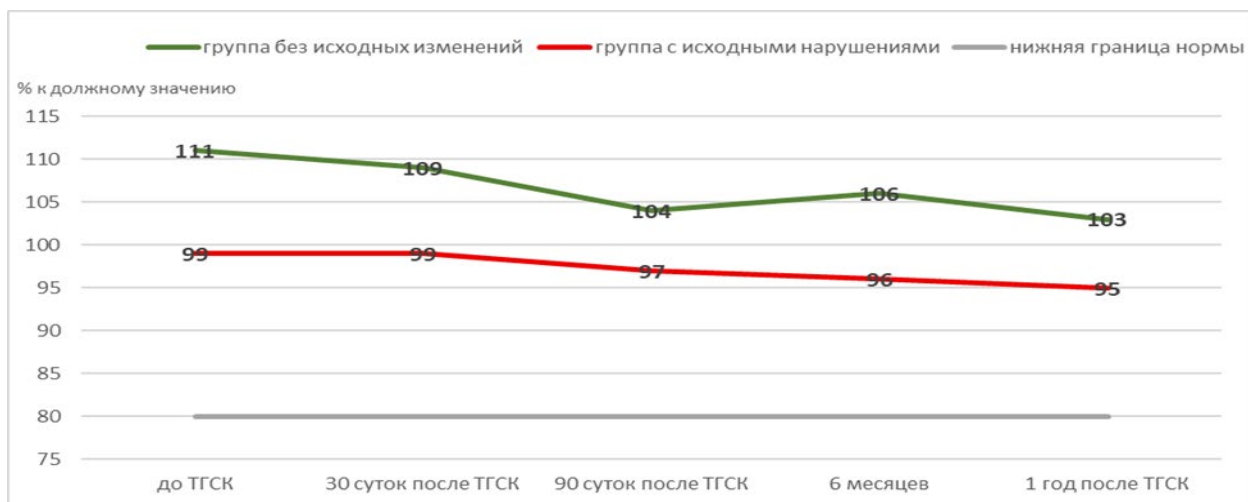


Рисунок 5 - Динамика изменений показателя ОФВ₁ спирометрии в зависимости от исходных нарушений перед аллогенной ТГСК

Значимое снижение параметра форсированной ЖЕЛ у детей первой группы наблюдали только к году от момента ТГСК (Рисунок 6). Динамика изменений параметров 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 ТГСК превышение границы нормальных значений медиан реактанса зарегистрировано через 90 суток динамического контроля.

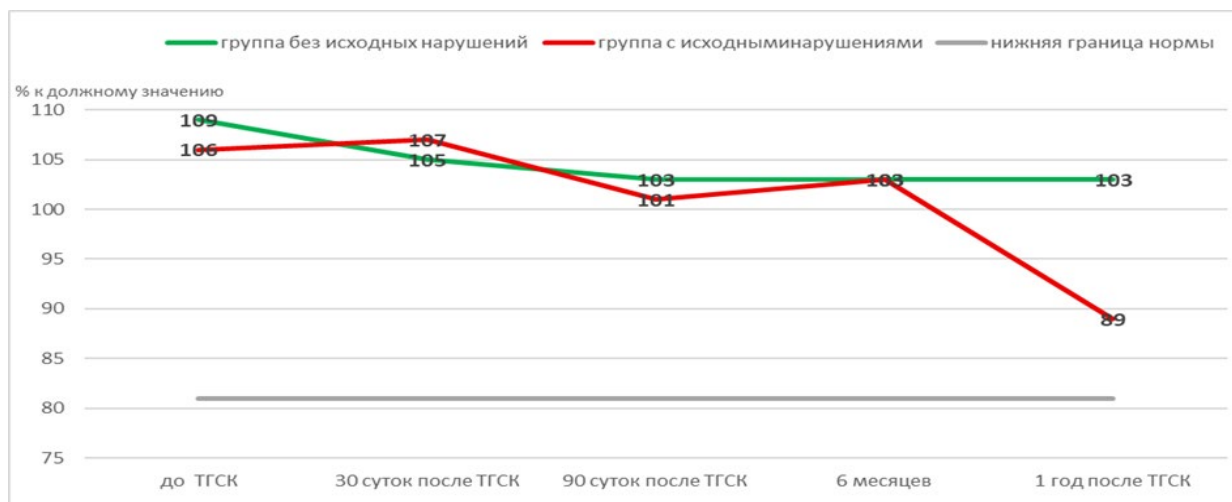


Рисунок 6 - Динамика изменений показателя ФЖЕЛ спирометрии в зависимости от исходных нарушений перед аллогенной ТГСК

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 7).

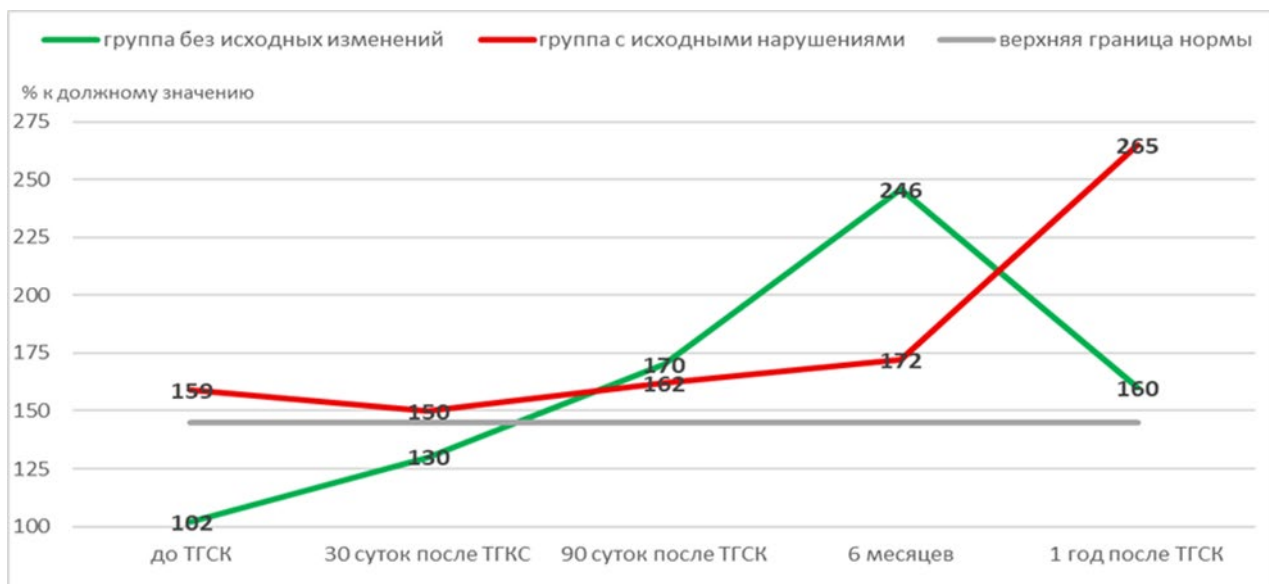


Рисунок 7 - Динамика изменений показателя реактанса импульсной осциллометрии в зависимости от исходных нарушений перед аллогенной ТГСК

Таким образом, по данным спирометрии, у детей с исходными нарушениями во все контрольные точки исследования медианы скоростных параметров и ОФВ1 были достоверно ниже. Медиана показателя

форсированной ЖЕЛ значимо 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.

3.3. Кумулятивная вероятность развития вентиляционных нарушений и снижения диффузионной способности лёгких

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

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 8).

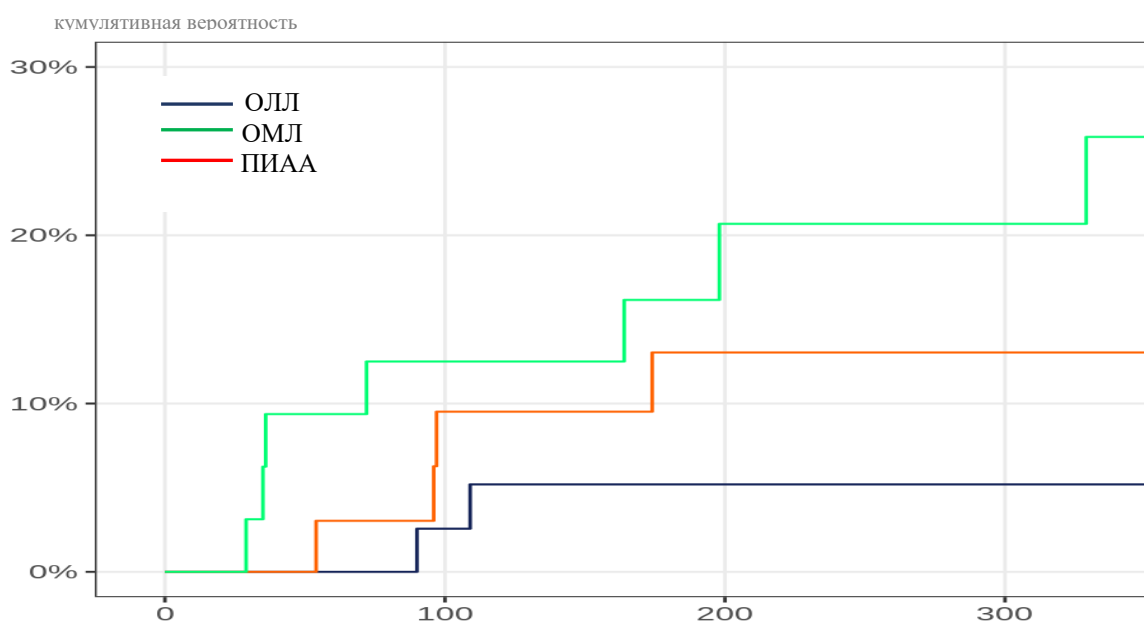


Рисунок 8 - Риск снижения показателя ФЖЕЛ спирометрии после аллогенной ТГСК у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА

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 9).

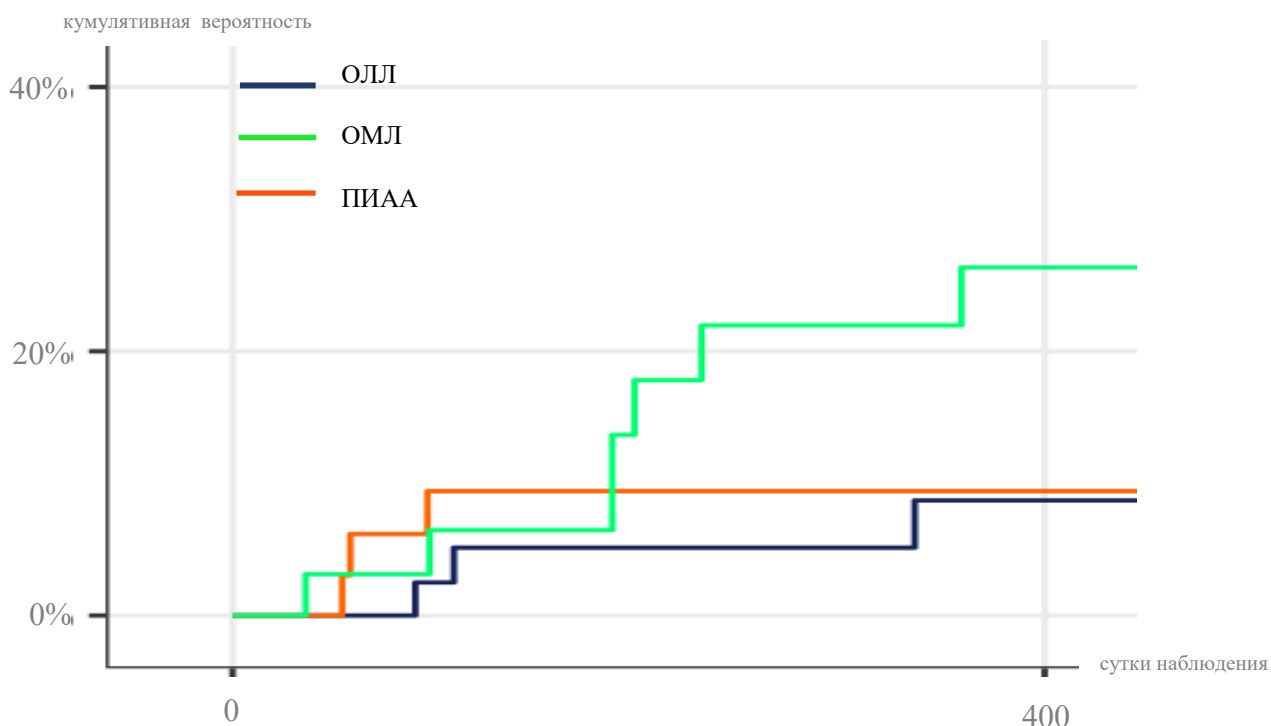


Рисунок 9 - Риск снижения показателя $ОФВ_1$ спирометрии после аллогенной ТГСК у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА

Максимальная вероятность ухудшения параметров $СОС_{25-75\%}$ спирометрии и $X5\text{ Hz}$ 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 $X5\text{ Hz}$ 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%) (Рисунок 10), КВ увеличения $X5\text{ Hz}$ 8,9% (95% ДИ 3-26%)) (Рисунок 11).

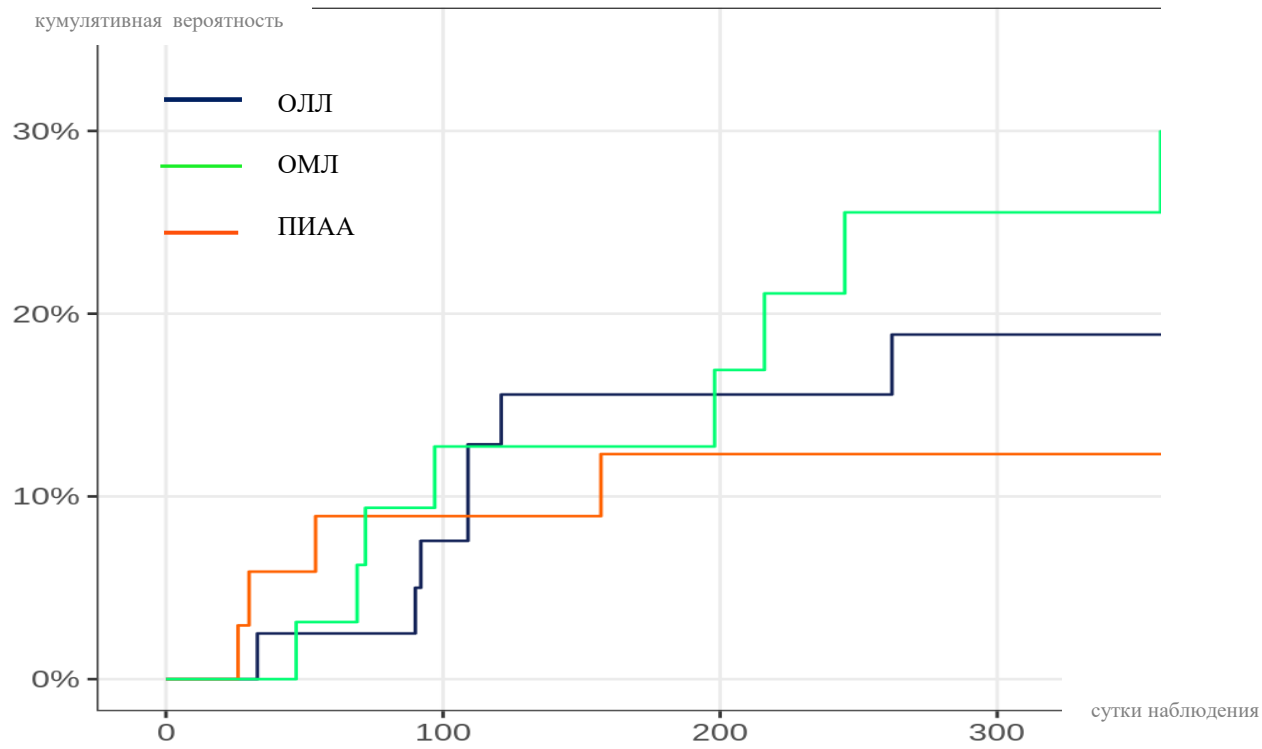


Рисунок 10 - Риск снижения показателя СОС 25-75% спирометрии после аллогенной ТГСК у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА

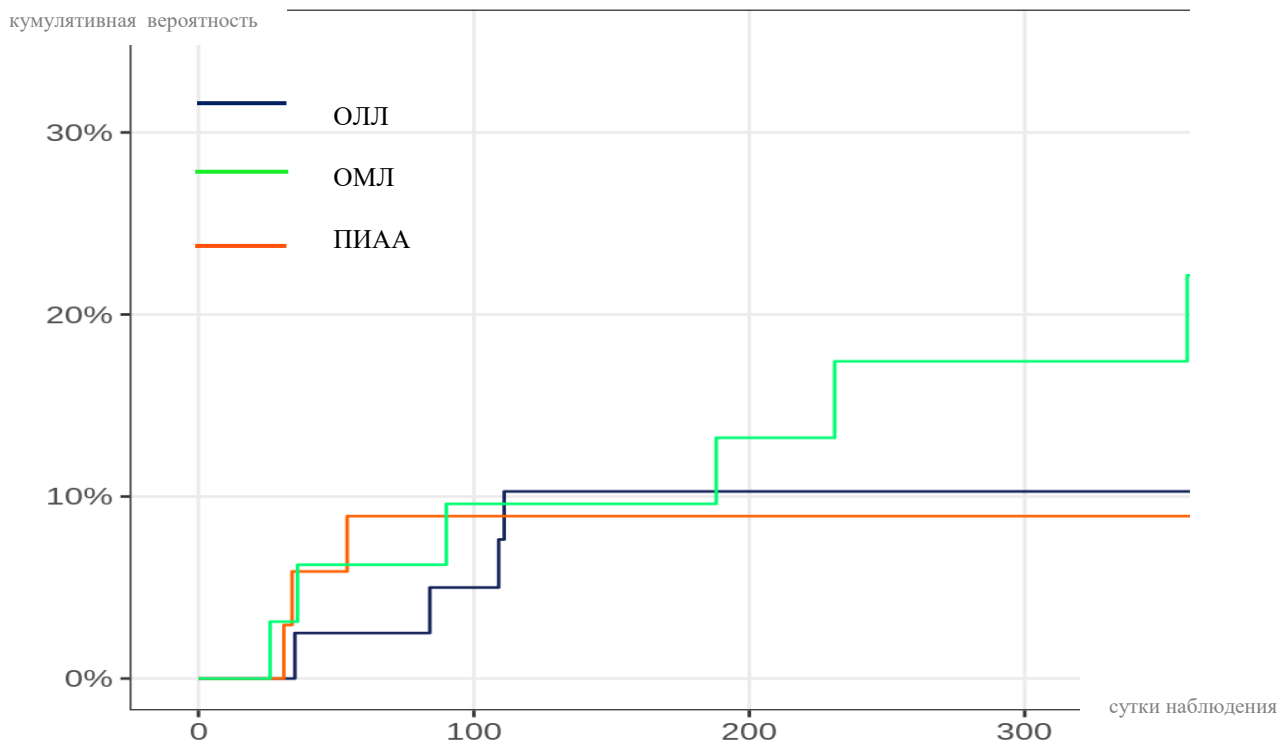


Рисунок 11 - Риск снижения показателя X5%Hz импульсной осциллометрии после аллогенной ТГСК у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА

При оценке развития нарушения диффузионной способности лёгких в трёх 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 12).

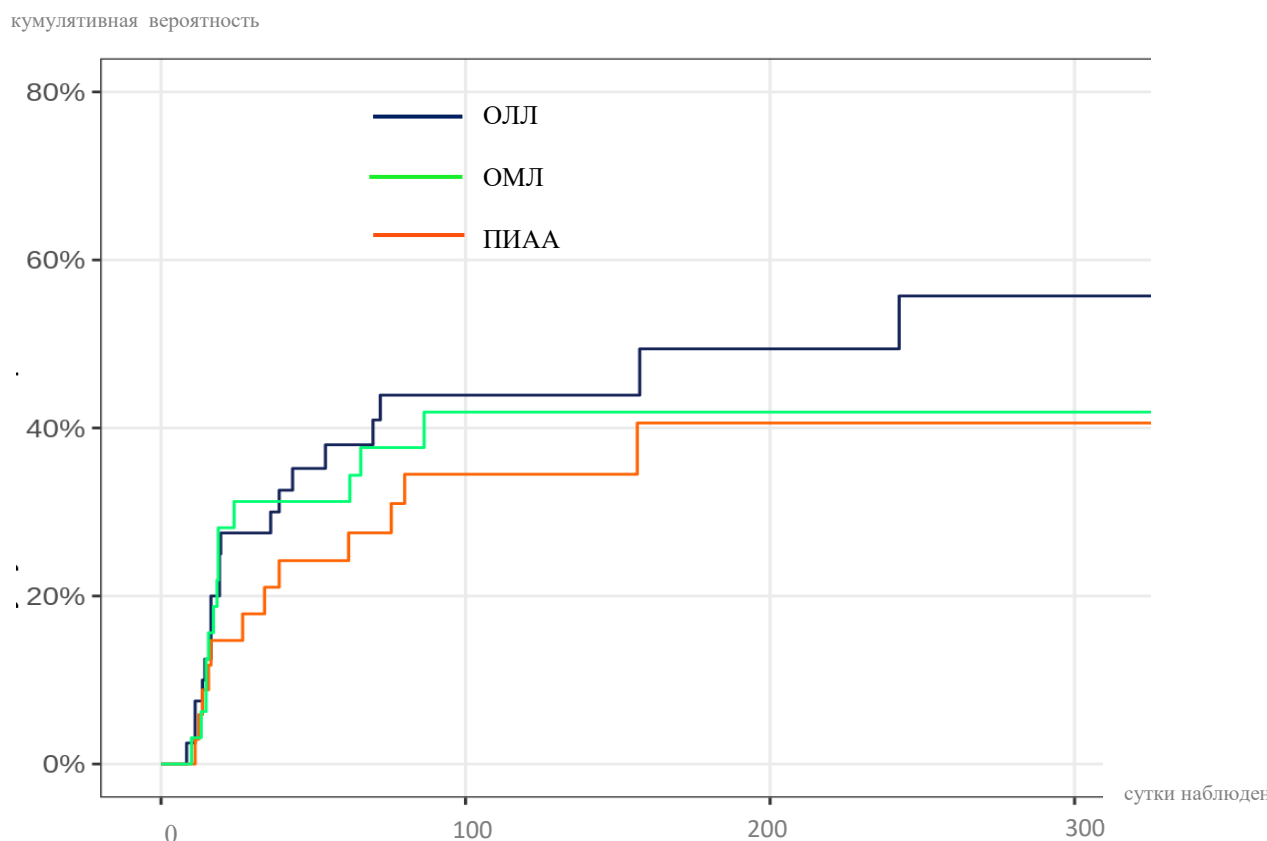


Рисунок 12 - Риск снижения показателя диффузионной способности лёгких после аллогенной ТГСК у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА

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.

3.4. Вентиляционная функция, диффузионная способность лёгких и исследование эффективности работы дыхательных мышц у детей с острым лимфобластным лейкозом

Изучение вентиляционной функции и диффузионной способности проведено у 40 детей с ОЛЛ в возрасте от 5 до 17 лет.

При проведении спирометрии до ТГСК медианы показателей кривой «поток-объём» у детей находились в границах нормы (Таблица 6).

Таблица 6 - Показатели спирометрии у пациентов с ОЛЛ до аллогенной ТГКС

Показатель (n=40)	Медиана, % к должному значению
ФЖЕЛ, л	110 (102, 117)
ОФВ ₁ , л	111 (102, 119)
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	88 (83,91)
ПСВ, л/с	107(99, 110)
МОС ₂₅ , л/с	111 (105, 117)
МОС ₅₀ , л/с	104 (67, 141)
МОС ₇₅ , л/с	75 (54 - 158)
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	92 (66, 167)

Однако при индивидуальном анализе нарушение вентиляционной функции лёгких по обструктивному типу выявлено у 4 пациентов (10%), у двух из которых в анамнезе была пневмония, а у оставшихся двух патологии со стороны дыхательной системы не было описано. У остальных детей нарушений, по результатам спирометрии, не обнаружено.

Как показали исследования методом импульсной осциллометрии, у детей с ОЛЛ медианы значений, характеризующих проходимость воздухоносных путей, не выходили за пределы нормальных значений (Таблица 7).

Таблица 7 - Показатели импульсной осциллометрии у пациентов с ОЛЛ до аллогенной ТГСК

Показатель (n=40)	Медиана, % к должному значению
Zrs, kPa/l/s	83 (59, 146)
R5, kPa/l/s	84 (56, 140)
R20, kPa/l/s	91 (55, 151)
X5 Hz, kPa/l/s	92 (51,201)
Delta X5Hz	0,03 (0,001, 0,05)
Fres, 1/s	12 (7, 23)

При этом индивидуальный анализ выявил ухудшение бронхиальной проходимости в малых дыхательных путях у каждого шестого пациента (17% детей), на что указывало изменение параметров реактанса (X5Hz) и резонансной частоты (Fres).

Кроме этого, оценивали эффективность работы дыхательной мускулатуры. По результатам исследования, нарушений средних по группе параметров как в покое, так и при нагрузке не выявлено (Таблица 8).

Таблица 8 - Показатели эффективности работы дыхательной мускулатуры в покое и при выполнении манёвра максимальной вентиляции лёгких у пациентов с ОЛЛ до аллогенной ТГСК

Показатель (n=32)	Медиана,% к должному значению
P 0,1, kPa	88 (57, 122)
P0,1 max, kPa	97 (40, 236)

Индивидуальный анализ выявил снижение функционального состояния респираторных мышц при нагрузке у 18% обследованных (n=6) при отсутствии указаний на клинические признаки миопатии или полинейропатии. Отмечено его повышение у двух пациентов (6%), которые занимались спортом и игрой на духовых музыкальных инструментах.

Исследование диффузионной способности лёгких до ТГСК смогли выполнить 27 пациентов (Таблица 9).

Таблица 9 - Показатели диффузионной способности лёгких у пациентов с ОЛЛ до аллогенной ТГСК

Показатель (n=27)	Медиана, % к должному значению
DL _{COc} , mmol/min/kPa	89 (71, 114)
DL _{COc} /V _A , mmol/min/kPa/L	87 (53, 108)

Несмотря на то, что медианы показателей DLCO, скорректированных по гемоглобину (DL_{COc}), и DL_{COc}/VA находились в границах нормальных значений, индивидуальный анализ демонстрировал снижение диффузионной способности лёгких у 4 детей (15%), у двух из которых в анамнезе была перенесённая пневмония, а у остальных пациентов предшествующих исследованию респираторных нарушений не было описано.

Следующее контрольное комплексное исследование функции лёгких пациентов этой группы было выполнено через 30 суток после ТГСК.

Медианы кривой «поток-объём» находились также в границах нормы и значимо не отличались от данных предтрансплантационного исследования (Таблица 10).

Таблица 10 - Показатели спирометрии у пациентов с ОЛЛ через 30 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=26)	Медиана, % к должному значению
ФЖЕЛ, l	107 (102, 111)
ОФВ ₁ , l	109 (104, 118)
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	88 (83, 92)
ПСВ, l/s	103 (96, 107)
МОС ₂₅ , l/s	107 (96, 110)
МОС ₅₀ , l/s	104 (71, 146)
МОС ₇₅ , l/s	90 (58, 205)
СОС ₂₅₋₇₅ , l/s	97 (72, 163)

При субъектном анализе признаки нарушения вентиляционной функции лёгких по обструктивному типу выявлены у 1 пациента (3,8%) с пневмонией неуточненной этиологии. В остальных случаях нарушений со стороны спирометрии не обнаружено.

Медианы показателей импульсной осциллометрии в данном контрольном исследовании находились в границах нормы (Таблица 11).

Таблица 11 - Показатели импульсной осциллометрии у пациентов с ОЛЛ через 30 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=25)	Медиана, % к должному значению
Zrs, kPa/l/s	73 (65, 145)
R5, kPa/l/s	77 (56, 149)
R20, kPa/l/s	84 (51, 136)
X5 Hz, kPa/l/s	89 (51, 560)
Delta X5Hz	0,02 (0,001, 0,08)
Fres, 1/s	11 (8, 24)

Подробный частный анализ ИОМ продемонстрировал наличие нарушений бронхиальной проходимости в дыхательных путях у каждого пятого пациента (21% детей), о чём говорит изменение параметров реактанса (X5Hz), резонансной частоты (Fres). При этом только у одного пациента эти изменения совпадали по времени с развитием пневмонии, в остальных случаях клинических признаков лёгочного поражения не было выявлено. Следует отметить, что в этот период зарегистрировано повышение общего бронхиального сопротивления (Z5Hz), отсутствующее в предтрансплантационном исследовании.

Медианы параметров ЭРДМ в покое и при нагрузке соответствовали границам нормальных значений (Таблица 12).

Таблица 12 - Показатели эффективности работы дыхательной мускулатуры в покое и при выполнении манёвра максимальной вентиляции лёгких у пациентов с ОЛЛ через 30 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=21)	Медиана, % к должному значению
P 0,1, kPa	84 (57, 187)
P0,1 max, kPa	90 (40, 229)

В то же время индивидуальная оценка показала снижение функционального состояния респираторных мышц при нагрузке у каждого пятого ребёнка. Стоит отметить, что 11 из них получали лечение глюкокортикостероидами, а у двоих были зарегистрированы клинические признаки миопатии и полинейропатии. Повышение ЭРДМ в покое зарегистрировано у 2 детей (10%), и также у двух пациентов, занимающихся спортом и игрой на музыкальных инструментах, (10%) она повышена при выполнении маневра максимальной вентиляции лёгких.

Медиана показателя диффузионной способности лёгких через месяц наблюдения была ниже границ нормы (Таблица 13).

Таблица 13 - Показатели диффузионной способности лёгких у пациентов с ОЛЛ через 30 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=16)	Медиана, % к должному значению
DL _{сос} , mmol/min/kPa	76 (63,92)
DL _{сос} /V _a , mmol/min/kPa/L	79 (48, 106)

Индивидуальный анализ демонстрирует снижение ДСЛ уже у 57% обследованных в данной контрольной точке наблюдения. При этом лишь в одном случае эти изменения могут быть объяснены перенесёнными пневмонией и сепсисом.

В связи с тяжестью состояния пациентов исследование ФВД через 60 суток посттрансплантационного наблюдения было проведено 14 пациентам. При индивидуальном анализе показатели спирометрии у этих обследованных были в границах нормы, однако у одного ребёнка с клиническими проявлениями облитерирующего бронхиолита выявлена отрицательная

динамика по сравнению с предыдущим обследованием в виде снижения параметра форсированной ЖЕЛ.

При детальном изучении ИОМ признаки нарушения бронхиальной проходимости в дыхательных путях, в том числе с повышением общего бронхиального сопротивления, зарегистрированы у двух детей, которые ранее перенесли пневмонию различной этиологии. У ребёнка с признаками облитерирующего бронхиолита показатели импульсной осциллометрии были в границах нормы.

Индивидуальный анализ ЭРДМ выявил снижение функционального состояния респираторных мышц при выполнении манёвра МВЛ у двух обследованных детей, получавших длительное лечение ГКС. При спокойном дыхании показатели эффективности работы дыхательных мышц не были снижены у всех пациентов.

Ко второму месяцу наблюдения исследование ДСЛ удалось выполнить 6 пациентам, из которых у двух детей показатели были ниже нормальных значений. В анамнезе у этих пациентов были признаки инфекционного лёгочного поражения.

При исследовании функции лёгких к третьему месяцу динамического контроля медианы показателей спирометрии оставались в границах нормы (Таблица 14).

Таблица 14 - Показатели спирометрии у пациентов с ОЛЛ через 90 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=30)	Медиана, % к должному значению
ФЖЕЛ, l	102 (96, 112)
ОФВ ₁ , l	108 (96, 116)
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	89 (82, 92)
ПСВ, l/s	95 (102, 108)
МОС ₂₅ , l/s	100 (97, 111)
МОС ₅₀ , l/s	101 (51, 175)
МОС ₇₅ , l/s	91 (31, 183)
СОС ₂₅₋₇₅ , l/s	100 (43, 164)

Субъектный анализ выявил признаки вентиляционных нарушений у 20% обследованных детей (n=6). Следует отметить, что у 4 пациентов отмечено снижение всех скоростных показателей, являющееся признаком генерализованной бронхиальной обструкции. У двух из этих обследованных изменения совпадали с ранее перенесёнными пневмониями различного генеза. У ребенка с течением хронической РТПХ лёгких параметры вентиляционной функции не были изменены. Также еще у одного пациента заподозрено формирование облитерирующего бронхолита на фоне неизмененных спирометрических показателей.

При анализе ИОМ признаки нарушения бронхиальной проходимости в дыхательных путях зарегистрированы у трети пациентов (29% детей), включая ребенка с вновь выявленной РТПХ лёгких. В то же время медианы показателей импульсной осциллометрии спустя 90 суток наблюдения находились в границах нормы (Таблица 15).

Таблица 15 - Показатели импульсной осциллометрии у пациентов с ОЛЛ через 90 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=30)	Медиана, % к должному значению
Zrs, kPa/l/s	83 (64, 150)
R5, kPa/l/s	84 (63, 137)
R20, kPa/l/s	87 (67, 136)
X5 Hz, kPa/l/s	86 (55, 779)
Delta X5Hz	0,04 (0,001, 0,09)
Fres, 1/s	13 (7,51)

Медианы эффективности работы дыхательной мускулатуры как в покое, так и при нагрузке были также в границах нормы (Таблица 16).

Таблица 16 - Показатели эффективности работы дыхательной мускулатуры в покое и при выполнении манёвра максимальной вентиляции лёгких у пациентов с ОЛЛ через 90 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=28)	Медиана, % к должному значению
P 0,1, kPa	88 (42, 209)
P0,1 max, kPa	82 (40,193)

Индивидуальный анализ выявил изменение функционального состояния респираторных мышц при нагрузке у 38% (n=11) обследованных, со снижением показателя P0,1 max у 9 из них и его повышением в двух случаях у тренированных детей. При этом при спокойном дыхании изменение показателя P0,1 зарегистрировано у 6 пациентов (20,6%), из них у двух детей этот показатель снижен, и у 4 он увеличен. Все пациенты с нарушенными показателями ЭРДМ получали ГСК.

Отмечено снижение относительно границ нормы медианы показателя ДСЛ через 3 месяца наблюдения (Таблица 17). При этом индивидуальный анализ демонстрировал снижение DLco у 2/3 (63%) обследованных в данной контрольной точке наблюдения пациентов, тогда как только в двух случаях эти изменения можно было объяснить перенесёнными пневмониями.

Таблица 17 - Показатели диффузионной способности лёгких у пациентов с ОЛЛ через 90 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=20)	Медиана, % к должному значению
DLcoc, mmol/min/kPa	79 (67, 101)
DLcoc/Va, mmol/min/kPa/L	82 (58, 100)

Через полгода наблюдения медианы параметров спирометрии оставались в границах нормы (Таблица 18), тогда как признаки вентиляционных нарушений по обструктивному типу выявлены у каждого пятого из обследованных детей (n=6). В то же время еще у 1 пациента зарегистрировано снижение форсированной ЖЕЛ. В клинической картине у трех из этих пациентов были ранее выявленные признаки инфекционных нарушений

(пневмония бактериально-грибковой этиологии, парвовирусная инфекция, заболевание, вызванное новой коронавирусной инфекцией COVID-19), еще у трёх из них появившиеся спирометрические нарушения не сопровождались какими-либо изменениями в соматическом статусе обследованных. Стоит отметить, что в данный период у двух детей были выявлены КТ-признаки хронической РТПХ лёгких без каких-либо изменений со стороны функциональных методов исследования.

Таблица 18 - Показатели спирометрии у пациентов с ОЛЛ через 6 месяцев после аллогенной ТГСК

Показатель (n =30)	Медиана, % к должному значению
ФЖЕЛ, л	105 (100, 108)
ОФВ ₁ , л	107 (97, 116)
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	87 (83, 91)
ПСВ, л/с	101 (76, 150)
МОС ₂₅ , л/с	109 (67, 170)
МОС ₅₀ , л/с	99 (60,178)
МОС ₇₅ , л/с	87 (49, 150)
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	99 (61, 170)

Медианы данных импульсной осциллометрии в целом по группе спустя 6 месяцев наблюдения соответствовал нормальным значениям (Таблица 19). Тем не менее признаки нарушения бронхиальной проходимости в дыхательных путях зарегистрированы у каждого четвёртого пациента (25,8% детей), а клинические признаки поражения дыхательной системы различной инфекционной этиологии были отмечены лишь у трёх детей. Параметры ИОМ у всех обследованных с лёгочной формой РТПХ не были изменены на фоне своевременной медикаментозной терапии.

Таблица 19 - Показатели импульсной осциллометрии у пациентов с ОЛЛ через 6 месяцев после аллогенной ТГСК

Показатели (n =30)	Медиана, % к должному значению
Zrs, kPa/l/s	95 (63, 140)
R5, kPa/l/s	93 (60, 134)
R20, kPa/l/s	96 (66, 134)
X5 Hz, kPa/l/s	110 (70, 151))
Delta X5Hz	0,03 (0,001, 0,07)
Fres, 1/s	12 (7, 21)

К 6 месяцам динамического контроля изменение функционального состояния респираторных мышц при нагрузке отмечено у 16% (n=6) обследованных, со снижением показателя P0,1 мах у трёх детей из них и его повышением также в трёх случаях. При этом при спокойном дыхании изменение показателя P0,1 зарегистрировано у каждого четвёртого пациента (20,6%), из них у трёх обследованных этот показатель был снижен, и у 4 он был увеличен. В то же время медианы параметров ЭРДМ как в покое, так и при нагрузке оставались в границах нормы (Таблица 20). Большинство из этих детей получали длительное лечение системными глюкокортикостероидами.

Таблица 20 - Показатели эффективности работы дыхательной мускулатуры в покое и при выполнении манёвра максимальной вентиляции у пациентов с ОЛЛ через 6 месяцев после аллогенной ТГСК.

Показатель (n =29)	Медиана, % к должному значению
P 0,1, kPa	100 (42, 155)
P0,1 мах, kPa	96 (60, 172)

При оценке диффузионной способности лёгких зарегистрировано снижение ДСЛ у 3/4 (75%) обследованных. Отмечается также снижение и медианы этого показателя (Таблица 21).

Таблица 21 - Показатели диффузионной способности у пациентов с ОЛЛ через 6 месяцев после аллогенной ТГСК

Показатель (n =20)	Медиана, % к должному значению
DL _{сос} , mmol/min/kPa	76 (62, 90)
DL _{сос} /V _a , mmol/min/kPa/L	78 (47, 107)

К году катамнестического наблюдения признаки вентиляционных нарушений по обструктивному типу выявлены у каждого пятого из обследованных детей (n=5), у всех пациентов эти изменения сопровождались снижением форсированной ЖЕЛ, тогда как медианы параметров кривой «поток-объём» соответствовали нормальным значениям (Таблица 22). У одного из этих пациентов выявлена отрицательная динамика на фоне ранее диагностированного облитерирующего бронхиолита. В двух случаях спирометрические изменения могут быть объяснены перенесёнными бронхитами и пневмониями различной этиологии.

Таблица 22 - Показатели спирометрии у пациентов с ОЛЛ через 1 год после аллогенной ТГСК

Показатель (n=26)	Медиана, % к должному значению
ФЖЕЛ, l	101 (94,108)
ОФВ ₁ , l	105 (97, 115)
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	88 (84, 92)
ПСВ, l/s	107 (56, 147)
МОС ₂₅ , l/s	111 (58, 139)
МОС ₅₀ , l/s	100 (68, 153)
МОС ₇₅ , l/s	75 (28, 159)
СОС ₂₅₋₇₅ , l/s	92 (52, 166)

По данным ИОМ, спустя год наблюдения отмечены признаки нарушения бронхиальной проходимости в дыхательных путях у 11% детей при нормальных медианах показателей (Таблица 23). В одном случае они связаны с течением облитерирующего бронхиолита, еще в двух случаях – с инфекционными причинами.

Таблица 23 - Показатели импульсной у пациентов с ОЛЛ через 1 год после аллогенной ТГСК

Показатель (n =26)	Медиана, % к должному значению
Zrs, kPa/l/s	83 (66, 131)
R5, kPa/l/s	84 (65, 130)
R20, kPa/l/s	91 (63, 138)
X5 Hz, kPa/l/s	91 (69, 153)
Delta X5Hz	0,02 (0,001, 0,06)
Fres, 1/s	12 (7, 19)

К году наблюдения изменение функционального состояния респираторных мышц при нагрузке выявлено у трети (n=9) обследованных, со снижением показателя P0,1 max у трёх из них и его повышением в шести случаях. При этом при спокойном дыхании изменение показателя P0,1 зарегистрировано у 16% детей, из них в 10% случаев этот показатель повышен, и в 6% он был снижен. Медианы показателей ЭРДМ, представленные в Таблице 24, были в границах нормы. В клинической картине четырех из этих пациентов – полинейропатия и миопатия, у остальных детей – длительное лечение ГСК.

Таблица 24 - Показатели эффективности работы дыхательной мускулатуры в покое и при выполнении манёвра максимальной вентиляции лёгких у пациентов с ОЛЛ через 1 год после аллогенной ТГСК

Показатель (n =22)	Медиана, % к должному значению
P 0,1, kPa	88 (43, 183)
P0,1 max, kPa	96 (50, 178)

В данный период наблюдения снижение диффузионной способности лёгких зарегистрировано у 3/4 (76%) пациентов, медиана показателя ДСЛ оставалась также сниженной (Таблица 25), из них в трёх случаях эти изменения могли быть объяснены ранее перенесёнными инфекционными осложнениями дыхательной системы. У детей с РТПХ исследование ДСЛ не проведено в связи с маленьким возрастом и/или тяжестью состояния обследованных

Таблица 25 - Показатели диффузионной способности лёгких у пациентов с ОЛЛ через 1 год после аллогенной ТГСК

Показатель (n =16)	Медиана, % к должному значению
DL _{сос} , mmol/min/kPa	75 (52, 130)
DL _{сос} /V _a , mmol/min/kPa/L	77 (54, 114)

Более чем через два года наблюдения на контрольное исследование спирометрии прошли 14 пациентов. В этот период у 2 детей зарегистрированы вентиляционные нарушения по обструктивному типу. Также в 3 случаях отмечено снижение форсированной ЖЕЛ. В клинической картине двух пациентов выявлено течение инфекционного процесса бактериальной и грибковой этиологии, у одного обследованного выявлено формирование очагов фиброза в паренхиме лёгких. Также отрицательная динамика со стороны спирометрии и импульсной осциллометрии по сравнению с предыдущими исследованиями была отмечена у одного ребёнка с ранее выявленной РТПХ лёгких.

При индивидуальном анализе ИОМ у остальных 13 детей признаки нарушения бронхиальной проходимости в дыхательных путях зарегистрированы в каждом четвёртом случае, тогда как клинические признаки инфекционного поражения были лишь у двух детей.

В данный период выявлено снижение функционального состояния респираторных мышц при нагрузке у 2 обследованных с признаками полинейропатии. При спокойном дыхании у всех детей показатели ЭРДМ находились в границах нормы.

Исследование диффузионной способности лёгких удалось выполнить 8 пациентами, из них только у одного ребёнка показатель ДСЛ был в границах нормы. Двое детей этой группы перенесли инфекционные осложнения дыхательной системы, в остальных случаях причины нарушения не были обнаружены.

Следовательно, в процессе длительного наблюдения у детей с ОЛЛ основные и наиболее значимые изменения ФВД были связаны со снижением параметра ОФВ₁ к году динамического контроля (Рисунок 14), ЭРДМ к 90 суткам

(Рисунок 15) и диффузионной способности лёгких через месяц наблюдения (Рисунок 17).

3.5. Вентиляционная функция, диффузионная способность лёгких и исследование эффективности работы дыхательных мышц у детей с острым миелобластным лейкозом

Изучение вентиляционной функции, ЭРДМ и диффузионной способности проведено у 32 детей с ОМЛ в возрасте от 5 до 17.

Медианы параметров спирометрии до ТГСК у данной группы пациентов находились в пределах нормы (Таблица 26). При этом при индивидуальном анализе нарушение вентиляционной функции лёгких по обструктивному типу выявлено у каждого пятого пациента. Из них у двух детей в анамнезе были перенесённые воспалительные процессы дыхательной системы, у одного ребёнка диагностированы поствоспалительные фиброзные изменения в лёгких, у оставшихся трёх пациентов спирометрические изменения не сопровождались какими-либо респираторными нарушениями.

Таблица 26 - Показатели спирометрии у пациентов с ОМЛ до аллогенной ТГКС

Показатель (n =32)	Медиана, % к должному значению
ФЖЕЛ, л	104 (95, 114)
ОФВ ₁ , л	108 (103, 116)
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	89 (82, 92)
ПСВ, л/с	96 (62, 125)
МОС ₂₅ , л/с	101 (66, 145)
МОС ₅₀ , л/с	95 (59, 165)
МОС ₇₅ , л/с	97 (39, 123)
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	95 (54, 130)

Как показали данные импульсной осциллометрии, у детей с ОМЛ уже до ТГСК были повышены медианы показателей, отражающих наличие бронхиальной обструкции (Таблица 27).

Таблица 27 - Показатель импульсной осциллометрии у пациентов с ОМЛ до аллогенной ТГСК

Показатели (n=31)	Медиана, % к должному значению
Zrs, kPa/l/s	111 (63, 168)
R5, kPa/l/s	106 (60, 146)
R20, kPa/l/s	114 (58, 164)
X5 Hz, kPa/l/s	124 (60, 604)
Delta X5Hz	0,05 (0,001, 0,08)
Fres, 1/s	14 (8, 23)

Подробный анализ выявил ухудшение бронхиальной проходимости в малых дыхательных путях у каждого третьего пациента (31% детей). В клинической картине у 4 детей эти изменения могли быть объяснены перенесёнными пневмониями различного генеза, у двух обследованных выявлены признаки фиброзных изменений в лёгких, в одном случае диагностирована тромбоэмболия лёгочных артерий. В трёх оставшихся наблюдениях не было отмечено чёткой взаимосвязи между функциональными и клиническими нарушениями.

По результатам исследования ЭРДМ, нарушений средних по группе параметров как в покое, так и при нагрузке не выявлено (Таблица 28). Индивидуальный анализ выявил снижение функционального состояния респираторных мышц при нагрузке у трети обследованных (n=9), у которых был снижен индекс массы тела. При спокойном дыхании показатели ЭРДМ оставались в границах нормы.

Таблица 28 - Показатели эффективности работы дыхательной мускулатуры в покое и при выполнении манёвра максимальной вентиляции лёгких у пациентов с ОМЛ до аллогенной ТГСК

Показатель (n=29)	Медиана, % к должному значению
P 0,1, kPa	100 (61, 141)
P0,1 max, kPa	94 (54, 132)

Исследование диффузионной способности лёгких до ТГСК смогли выполнить 26 пациентов, из которых у 12 (42%) детей был снижен показатель

DL_{сос}, из них двое обследованных перенесли инфекционное воспаление в дыхательной системе, тромбоэмболия лёгочных артерий и фибротические изменения диагностированы ещё в двух случаях, соответственно. У остальных пациентов снижение диффузионной способности лёгких не сопровождалось какими-либо клиническими событиями (Таблица 29).

Таблица 29 - Показатели диффузионной способности лёгких у пациентов с ОМЛ до аллогенной ТГСК

Показатель (n=26)	Медиана, % к должному значению
DL _{сос} , mmol/min/kPa	83 (60, 99)
DL _{сос} /Va, mmol/min/kPa/L	86 (63, 123)

При последующем исследовании спустя 30 суток после ТГСК медианы параметров спирометрии у детей с ОМЛ значимо не отличались от данных предтрансплантационного исследования (Таблица 30).

Таблица 30 - Показатели спирометрии у пациентов с ОМЛ через 30 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=23)	Медиана, % к должному значению
ФЖЕЛ, l	96 (71, 125)
ОФВ ₁ , l	102 (79, 130)
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	91 (80, 94)
ПСВ, l/s	89 (63, 130)
МОС ₂₅ , l/s	94 (73, 119))
МОС ₅₀ , l/s	98 (65, 146)
МОС ₇₅ , l/s	96 (42, 198)
СОС ₂₅₋₇₅ , l/s	102 (57, 159)

При углубленном анализе признаки нарушения вентиляционной функции лёгких по обструктивному типу выявлены у каждого пятого из обследованных. При этом в двух случаях были стабильные фиброзные изменения, у одного человека выявленные нарушения могли быть связаны с перенесённой

пневмонией, и в одном случае нарушения ФВД протекали субклинически. Ещё у трёх обследованных выявлено снижение форсированной ЖЕЛ, которое у одного из этих пациентов было зарегистрировано после перенесённого септического шока, и еще в одном случае оно не сопровождалось клиническими изменениями. В данный период у одной из пациенток отмечено появление клинических и КТ-признаков облитерирующего бронхиолита, которые не сопровождались снижением спирометрических параметров.

Через месяц наблюдения, по результатам ИОМ, признаки нарушения бронхиальной проходимости в дыхательных путях зарегистрированы у 44% детей. Эти изменения могли быть объяснены перенесённым септическим шоком (n=1), наличием поствоспалительных и фиброзных изменений в паренхиме лёгких (n=3) и ранее диагностированным РДС (n=1). У одной пациентки с облитерирующим бронхиолитом сохранялись выявленные до алло-ТГСК признаки повышения бронхиального сопротивления. В большинстве остальных наблюдений отмечены стабильные субклинические нарушения ИОМ. Следует отметить, что в данный период зарегистрировано появление признаков повышения общего бронхиального сопротивления, которые отсутствовали в предтрансплантационном исследовании, также были повышены медианы показателей реактанса (Таблица 31).

Таблица 31 - Показатели импульсной осциллометрии у пациентов с ОМЛ через 30 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n =21)	Медиана, % к должному значению
Zrs, kPa/l/s	99 (58, 163)
R5, kPa/l/s	97 (56, 160)
R20, kPa/l/s	103 (74, 187)
X5 Hz, kPa/l/s	123 (69, 629)
Delta X5Hz	0,03 (0,01, 0,13)
Fres, 1/s	10 (7, 21)

По результатам исследования медианы параметров ЭРДМ как в покое, так и при нагрузке не выходили за границы нормальных значений (Таблица 32).

Таблица 32 - Показатели эффективности работы дыхательной мускулатуры в покое и при выполнении манёвра максимальной вентиляции лёгких у пациентов с ОМЛ через 30 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=20)	Медиана, % к должному значению
P 0,1, kPa	85 (46, 111)
P0,1 max, kPa	77 (46, 131)

Индивидуальный анализ выявил снижение функционального состояния респираторных мышц при нагрузке у каждого пятого ребёнка (20%) и в 3% случаев при спокойном дыхании. У большинства пациентов эти изменения носили стойкий характер и сохранялись с периода предтрансплантационного обследования.

Медиана показателей ДСЛ снизилась, и через месяц наблюдения она не достигала границ нормы (Таблица 33).

Таблица 33 - Показатели диффузионной способности лёгких у пациентов с ОМЛ через 30 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=19)	Медиана, % к должному значению
DLcoc, mmol/min/kPa	65 (45, 91)
DLcoc/Va, mmol/min/kPa/L	73 (49, 88)

В данной контрольной точке наблюдения снижение ДСЛ зарегистрировано у 80% обследованных. В двух случаях они зарегистрированы у детей с фиброзными изменениями в лёгких, ещё у трёх детей с септическим шоком, ЦМВ-виремией и перенесённым бронхитом, соответственно. Один пациент с перенесённым до алло-ТГСК респираторным дистресс-синдромом продемонстрировал ухудшение ДСЛ. У других детей снижение диффузионной способности лёгких не сопровождалось клиническими событиями со стороны дыхательной системы.

Через 60 суток посттрансплантационного наблюдения в связи с тяжестью состояния из всей группы пациентов результаты спирометрии и импульсной

осциллометрии были получены у 13 детей, из них в 4 случаях зарегистрированы вентиляционные нарушения. Обращает на себя внимание сочетание обструктивных изменений со снижением ФЖЕЛ у одного из пациентов. И еще у одного обследованного выявлено изолированное снижение форсированной ЖЕЛ. В клинической картине лишь у двух пациентов вентиляционные нарушения могли быть объяснены перенесёнными бронхитом и вирусной пневмонией.

Снижение функционального состояния респираторных мышц при нагрузке выявлено у двух получавших ГКС детей из 10 обследованных. При спокойном дыхании показатели эффективности работы дыхательных мышц были в границах нормы.

Ко второму месяцу наблюдения исследование ДСЛ удалось выполнить 9 пациентам, из которых у 6 детей показатели были снижены. В двух случаях эти изменения зарегистрированы после эпизодов инфекционного воспаления органов дыхания. У остальных детей жалоб на респираторные проблемы не отмечено.

При исследовании функции лёгких к третьему месяцу динамического контроля медианы показателей кривой «поток-объём» оставались в границах нормы (Таблица 34). При индивидуальном анализе признаки вентиляционных нарушений по обструктивному типу выявлены у 1/3 обследованных, при этом у 8% детей отмечено снижение всех скоростных показателей, являющееся признаком генерализованной бронхиальной обструкции. У 4% пациентов эти изменения сопровождались снижением ФЖЕЛ. Еще в одном случае зарегистрировано изолированное ухудшение ФЖЕЛ. Лишь у 6 пациентов спирометрические изменения в данный период наблюдения могли явиться следствием перенесённых инфекционных и неинфекционных лёгочных осложнений.

Таблица 34 - Показатели спирометрии у пациентов с ОМЛ через 90 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=23)	Медиана, % к должному значению
ФЖЕЛ, л	102 (76, 129)
ОФВ1, л	102 (74, 124)
ФЖЕЛ/ОФВ1	86 (79, 90)
ПСВ, л/с	91 (56, 121)
МОС25, л/с	97 (59, 135)
МОС50, л/с	89 (54, 124)
МОС75, л/с	90 (31, 180)
СОС25-75, л/с	93 (45, 134)

Спустя 90 суток наблюдения признаки нарушения бронхиальной проходимости в дыхательных путях, по данным ИОМ, зарегистрированы у половины обследованных, тогда как в трёх случаях они могли быть вызваны инфекционными причинами, у двух детей – наличием фиброзных изменений, у одного пациента – стойкими нарушениями на фоне ранее диагностированного РДС. Отмечено увеличение медианы показателя реактанса X5Hz (Таблица 35).

Таблица 35 - Показатели импульсной осциллометрии у пациентов с ОМЛ через 90 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=22)	Медиана, % к должному значению
Zrs, kPa/l/s	91 (70, 163)
R5, kPa/l/s	89 (72, 155)
R20, kPa/l/s	103 (61, 151)
X5 Hz, kPa/l/s	123 (48, 535)
Delta X5Hz	0,05 (0,001, 0,45)
Fres, 1/s	10 (7, 21)

Изменение функционального состояния респираторных мышц на фоне приёма ГКС при нагрузке отмечено у каждого пятого пациента со снижением показателя P0,1 max, у 5% детей при спокойном дыхании зарегистрировано снижение показателя P0,1. Медианы параметров как в покое, так и при нагрузке были в границах нормы (Таблица 36).

Таблица 36 - Показатели эффективности работы дыхательной мускулатуры в покое и при выполнении манёвра максимальной вентиляции лёгких у пациентов с ОМЛ через 90 суток после аллогенной ТГСК

Показатели (n=20)	Медиана, % к должному значению
P 0,1, kPa	90 (38, 113)
P0,1 max, kPa	75 (48, 141)

Через 3 месяца наблюдения изменение диффузионной способности лёгких демонстрировали 3/4 (72%) обследованных, из них у 6 пациентов ухудшение ДСЛ могло быть связано с последствиями перенесённых инфекционных и неинфекционных респираторных осложнений. Медианы показателей ДСЛ были ниже нормальных значений (Таблица 37).

Таблица 37 - Показатели диффузионной способности лёгких у пациентов с ОМЛ через 90 суток после аллогенной ТГСК

Показатели (n=17)	Медиана, % к должному значению
DLcoc, mmol/min/kPa	79 (53, 86)
DLcoc/Va, mmol/min/kPa/L	68 (56, 100)

Через полгода наблюдения медианы параметров спирометрии не были изменены относительно должных значений (Таблица 38).

Таблица 38 - Показатели спирометрии у пациентов с ОМЛ через 6 месяцев после аллогенной ТГСК

Показатель (n=22)	Медиана, % к должному значению
ФЖЕЛ, л	94 (54, 138)
ОФВ ₁ , л	97 (51, 128)
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	85 (77, 94)
ПСВ, л/с	91 (45, 122)
МОС ₂₅ , л/с	91 (44, 118)
МОС ₅₀ , л/с	79 (46, 130)
МОС ₇₅ , л/с	80 (29, 174)
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	80 (33, 139)

При частном разборе нарушений в данной группе признаки вентиляционных нарушений по обструктивному типу выявлены у 38% детей. Обращает на себя внимание, что у каждого пятого ребёнка отмечена генерализованная бронхиальная обструкция. Ещё у 11% пациентов зарегистрировано изолированное снижение форсированной ЖЕЛ. В анамнезе у двух из этих детей были недавние эпизоды инфекционных осложнений различной этиологии, ещё в одном случае сохранялись стойкие нарушения на фоне фиброзных изменений в лёгких. У одной из обследованных на фоне сохраняющихся нормальных спирометрических показателей выявлена субклиническая отрицательная динамика по сравнению с предыдущими исследованиями в виде значительного снижения скоростных и объёмных показателей.

Спустя 6 месяцев после алло-ТГСК сохранялось повышение медианы показателя X5Hz (Таблица 39).

Таблица 39 - Показатели импульсной осциллометрии у пациентов с ОМЛ через 6 месяцев после аллогенной ТГСК

Показатель (n=22)	Медиана, % к должному значению
Zrs, kPa/l/s	107 (67, 166)
R5, kPa/l/s	103 (67, 155)
R20, kPa/l/s	115 (67, 188)
X5 Hz, kPa/l/s	153 (54, 1045)
Delta X5Hz	0,06 (0,001, 0,16)
Fres, 1/s	11 (7, 24)

Подробное изучение изменений ИОМ показало повышение параметров реактанса, резистанса и резонансной частоты у половины обследованных (n=13), лишь в 3 случаях эти изменения могли быть связаны с вышеописанными инфекционными и неинфекционными лёгочными осложнениями, тогда как у остальных детей чёткой взаимосвязи функциональных нарушений с клиническими проявлениями не было выявлено.

В данный период наблюдения снижение функционального состояния респираторных мышц во время спокойного дыхания и при нагрузке отмечено у 8% обследованных, все эти пациенты получали длительное лечение ГКС. Зарегистрировано повышение ЭРДМ при выполнении МВЛ в 13% случаев, наиболее вероятно, компенсаторное на фоне прогрессирующих вентиляционных нарушений. Медианы параметров $P_{0,1}$ и $P_{0,1 \max}$ как в покое, так и при нагрузке не выходили за границы нормальных значений (Таблица 40).

Таблица 40 - Показатели эффективности работы дыхательной мускулатуры во время спокойного дыхания и при выполнении манёвра максимальной вентиляции лёгких у пациентов с ОМЛ через 6 месяцев после аллогенной ТГСК

Показатель (n=20)	Медиана, % к должному значению
$P_{0,1}$, kPa	76 (37, 145)
$P_{0,1 \max}$, kPa	96 (61, 162)

В отношении ДСЛ отмечено ухудшение этого показателя у 70% обследованных в данной контрольной точке наблюдения. В каждом пятом случае снижение могло быть обусловлено инфекционными причинами и перенесённым РДС, в остальных случаях взаимосвязи с клиническими проявлениями не было выявлено.

Медианы показателей диффузионной способности лёгких через полгода наблюдения были снижены относительно должных величин (Таблица 41).

Таблица 41 - Показатели диффузионной способности лёгких у пациентов с ОМЛ через 6 месяцев после аллогенной ТГСК

Показатель (n=15)	Медиана, % к должному значению
DL_{COC} , mmol/min/kPa	71 (46, 99)
DL_{COC}/V_a , mmol/min/kPa/L	77 (62, 90)

К году катamnестического наблюдения медианы показателей кривой «поток-объём» не выходили за пределы нормальных значений (Таблица 42).

Таблица 42 - Показатели спирометрии у пациентов с ОМЛ через 1 год после аллогенной ТГСК

Показатели (n=19)	Медиана, % к должному значению
ФЖЕЛ, л	105 (58, 138)
ОФВ ₁ , л	108 (34, 129)
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	84 (45, 94)
ПСВ, л/с	93 (39, 133)
МОС ₂₅ , л/с	93 (16, 135)
МОС ₅₀ , л/с	98 (10, 121)
МОС ₇₅ , л/с	82 (10, 152)
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	92 (10, 129)

При индивидуальном анализе признаки вентиляционных нарушений по обструктивному типу выявлены у каждого пятого из обследованных детей. У 13% из числа обследованных в этот период детей эти изменения сопровождались снижением форсированной ЖЕЛ. Еще в 13% случаев выявлено изолированное снижение ФЖЕЛ. У двух пациентов эти изменения носили стойкий характер и сохранялись с момента предыдущего исследования на фоне появившихся признаков пневмонии различной этиологии, которая разрешилась на фоне своевременного лечения. В одном случае диагностирован облитерирующий бронхиолит на фоне отрицательной спирометрической динамики в виде выраженного снижения скоростных и объемных показателей. У этой же пациентки выявлено ухудшение, по данным ИОМ, с признаками нарастания общего бронхиального сопротивления. Ещё у одного ребёнка ранее диагностированный BOS сопровождался сохраняющимися обструктивными нарушениями, по данным спирометрии и ИОМ. В двух вышеописанных случаях изменения импульсной осциллометрии могли быть связаны с инфекционными причинами в анамнезе. У других пациентов не было отмечено чёткой взаимосвязи между нарушениями ИОМ и клиническими проявлениями респираторных осложнений, тогда как признаки нарушения бронхиальной проходимости в дыхательных путях зарегистрированы у половины пациентов.

Важно отметить, что в большинстве наблюдений эти изменения носили стойкий характер и сохранялись в нескольких контрольных точках длительного наблюдения. При анализе медиан показателей импульсной осциллометрии через год наблюдения выявлено дальнейшее увеличение реактанса X5Hz (Таблица 43).

Таблица 43 - Показатели импульсной осциллометрии у пациентов с ОМЛ через 1 год после аллогенной ТГСК

Показатель (n=19)	Медиана, % к должному значению
Zrs, kPa/l/s	107 (72, 165)
R5, kPa/l/s	101 (74, 146)
R20, kPa/l/s	112 (67, 186)
X5 Hz, kPa/l/s	210 (74, 815)
Delta X5Hz	0,05 (0,01, 0,28)
Fres, 1/s	10 (7, 24)

Изменение функционального состояния респираторных мышц на фоне приёма ГКС при нагрузке отмечено у 4% обследованных. При этом на фоне спокойного дыхания изменение показателя P0,1 зарегистрировано также у 4% пациентов. Медианы параметров ЭРДМ в покое и при нагрузке не были изменены (Таблица 44).

Таблица 44 - Показатели эффективности работы дыхательной мускулатуры во время спокойного дыхания и при выполнении манёвра максимальной вентиляции у пациентов с ОМЛ через 1 год после аллогенной ТГСК

Показатель (n=17)	Медиана, % к должному значению
P 0,1, kPa	93 (46, 144)
P0,1 max, kPa	95 (63, 148)

Через 1 год катамнестического наблюдения диффузионная способность лёгких была нарушена у более чем половины пациентов (n=9, 60%). В двух вышеописанных случаях эти изменения совпадали с перенесёнными пневмониями различной этиологии. У одного ребёнка стойкое снижение ДСЛ

сохранялось на фоне течения облитерирующего бронхиолита. Было отмечено снижение медиан показателей ДСЛ в данный период динамического контроля (Таблица 45).

Таблица 45 - Показатели диффузионной способности лёгких у пациентов с ОМЛ через 1 год после аллогенной ТГСК

Показатель (n=15)	Медиана, % к должному значению
DLcoc, mmol/min/kPa	76 (49, 101)
DLcoc/VA, mmol/min/kPa/L	83 (65, 96)

К 2 годам наблюдения обследовано 8 детей с ОМЛ. Признаки вентиляционных нарушений со снижением всех скоростных показателей были выявлены у четверых из них, в двух случаях эти изменения сочетались со снижением ФЖЕЛ. У одного пациента этой группы ранее диагностированы признаки BOS.

При анализе ИОМ у всех 8 пациентов зарегистрированы признаки нарушения бронхиальной проходимости.

Функциональное состояние респираторных мышц при спокойном дыхании и выполнении маневра МВЛ у всех пациентов не было нарушено.

Исследование диффузионной способности лёгких удалось выполнить также 8 детям, из них у 6 человек показатель ДСЛ был снижен. Лишь у одного ребёнка с облитерирующим бронхиолитом можно было обозначить чёткую взаимосвязь между функциональными и клиническими осложнениями.

Таким образом, в группе пациентов с ОМЛ основные и наиболее значимые изменения, по данным спирометрии и импульсной осциллометрии, были связаны с наличием до ТГСК и прогрессированием к году наблюдения вентиляционных нарушений по обструктивному типу. Показатель ЭРДМ при спокойном дыхании был наименьшим через 6 месяцев, ЭРДМ при нагрузке – спустя 90 суток, параметр ДСЛ – к месяцу динамического контроля.

3.6. Вентиляционная функция, диффузионная способность лёгких и исследование эффективности работы дыхательных мышц у детей с приобретённой идиопатической апластической анемией

Изучение вентиляционной функции и диффузионной способности проведено у 34 детей с ПИАА в возрасте от 5 до 17 лет.

Анализ спирометрии у пациентов данной группы до ТГСК выявил нарушение вентиляционной функции лёгких по обструктивному типу у двух пациентов, в анамнезе которых не было клинических событий, связанных с появлением обструкции. Медианы показателей кривой «поток-объём» у детей находились в границах нормы (Таблица 46).

Таблица 46 - Показатели спирометрии у пациентов с ПИАА до аллогенной ТГСК

Показатель (n=34)	Медиана, % к должному значению
ФЖЕЛ, л	115 (85, 125)
ОФВ ₁ , л	116 (87, 140)
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	88 (83, 91)
ПСВ, л/с	99 (73, 123)
МОС ₂₅ , л/с	107 (79, 134)
МОС ₅₀ , л/с	102 (69, 158)
МОС ₇₅ , л/с	92 (59, 140)
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	100 (70, 129)

Как показало исследование методом импульсной осциллометрии, у детей с ПИАА медианы параметров, характеризующих проходимость воздухоносных путей, в целом по группе не выходили за границы нормы (Таблица 47). Однако при персональной оценке выявлено ухудшение бронхиальной проходимости в малых дыхательных путях у каждого пятого пациента (n=7). В двух случаях оно могло быть вызвано с инфекционными причинами, у остальных 5 пациентов не удалось установить причину выявленных изменений.

Таблица 47 - Показатели импульсной осциллометрии у пациентов с ПИАА до аллогенной ТГСК

Показатель (n=31)	Медиана, % к должному значению
Zrs, kPa/l/s	98 (69, 140)
R5, kPa/l/s	96 (67, 143)
R20, kPa/l/s	103 (65, 149)
X5 Hz, kPa/l/s	95 (48, 1175)
Delta X5Hz	0,03 (0,001, 0,13)
Fres, 1/s	12 (7, 24)

Оценка функционального состояния дыхательной мускулатуры в данной группе показала снижение ЭРДМ при нагрузке у 6 детей, из которых в одном случае изменения могли быть связаны с белково-энергетической недостаточностью пациента и еще у одного ребёнка зарегистрировано после перенесённого РДС (показатели вентиляционной функции лёгких у данного пациента находились в граница нормы). В остальных 4 наблюдениях определение причин нарушения эффективности дыхательных мышц было затруднено. У двух обследованных с нормальной вентиляционной функцией отмечено повышение ЭРДМ, что на фоне удовлетворительного самочувствия и гармоничного физического развития могло быть объяснено высокой адаптацией этих пациентов к нагрузкам. При спокойном дыхании показатели P0,1 и P0,1 max находились в границах нормы. Медианы параметров ЭРДМ как в покое, так и при нагрузке не выходили за пределы нормальных значений (Таблица 48).

Таблица 48 - Показатели эффективности работы дыхательной мускулатуры во время спокойного дыхания и при выполнении манёвра максимальной вентиляции лёгких у пациентов с ПИАА до аллогенной ТГСК

Показатель (n=26)	Медиана, % к должному значению
P 0,1, kPa	100 (66, 118)
P0,1 max, kPa	97 (42, 217)

При исследовании диффузионной способности лёгких у пациентов данной группы отмечены нарушения уже в 44% случаев, из них у одного ребёнка снижение было выявлено на фоне многочисленных неинфекционных очагов уплотнения лёгочной ткани. В остальных случаях определение причины нарушения ДСЛ было затруднено. При этом медианы ДСЛ находились в границах нормальных значений (Таблица 49).

Таблица 49 - Показатели диффузионной способности у пациентов с ПИАА до аллогенной ТГСК

Показатель (n=19)	Медиана, % к должному значению
DL _{СОС} , mmol/min/kPa	82 (63, 115)
DL _{СОС} /VA, mmol/min/kPa/L	81 (70, 131)

При следующем контрольном исследовании через 30 суток после ТГСК в данной группе признаки нарушения вентиляционной функции по обструктивному типу выявлены у каждого пятого обследованного. Помимо этого, еще в трёх случаях отмечено снижение форсированной ЖЕЛ. В анамнезе трёх детей были указания на перенесённые пневмонии, в том числе грибковой и вирусной этиологии. У двух пациентов диагностировано течение РТПХ лёгких в виде тромботической микроангиопатии и интерстициальной пневмонии.

Медианы показателей кривой «поток-объём» значимо не отличались от результатов предтрансплантационного исследования (Таблица 50).

Таблица 50 - Показатели спирометрии у пациентов с ПИАА через 30 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=24)	Медиана, % к должному значению
ФЖЕЛ, l	112 (61, 136)
ОФВ ₁ , l	114 (61, 130)
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	88 (71, 96)
ПСВ, l/s	101 (53, 116)
МОС ₂₅ , l/s	107 (53, 122)
МОС ₅₀ , l/s	112 (57, 172)
МОС ₇₅ , l/s	95 (42, 157)
СОС ₂₅₋₇₅ , l/s	108 (56, 162)

Медианы показателей импульсной осциллометрии в данном контрольном исследовании также находились в границах нормы (Таблица 51).

Таблица 51 - Показатели импульсной осциллометрии у пациентов с ПИАА через 30 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=20)	Медиана, % к должному значению
Zrs, kPa/l/s	83 (57, 184)
R5, kPa/l/s	87 (64, 181)
R20, kPa/l/s	93 (63, 165)
X5 Hz, kPa/l/s	97 (55, 234)
Delta X5Hz	0,04(0,001, 0,09)
Fres, 1/s	12 (8, 23)

При индивидуальном анализе ИОМ признаки нарушения бронхиальной проходимости в дыхательных путях зарегистрированы у каждого четвертого ребёнка. В данный период отмечено нарастание обструктивных изменений с появлением признаков повышения общего бронхиального сопротивления, отсутствующего в предтрансплантационном исследовании. У трёх детей нарушения могли быть связаны с инфекционными причинами, в двух случаях диагностировано течение РТПХ лёгких (ТМА и интерстициальная пневмония).

Медианы параметров ЭРДМ в покое и при нагрузке не отклонялись от границ нормы (Таблица 52). Однако при персональном анализе этих показателей отмечено снижение функционального состояния респираторных мышц у трети (n=5) обследованных при нагрузке и у одного пациента при спокойном дыхании. В большинстве случаев (n=4) эти изменения не были связаны с приёмом ГКС, они были зарегистрированы на фоне плохого самочувствия пациентов.

Таблица 52 - Показатели эффективности работы дыхательной мускулатуры в покое и при выполнении манёвра максимальной вентиляции лёгких у пациентов с ПИАА через 30 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=16)	Медиана, % к должному значению
P 0,1, kPa	97 (62, 115)
P0,1 max, kPa	82 (35, 142)

Через месяц наблюдения отмечено, что медианы параметров диффузионной способности лёгких были снижены (Таблица 53). Доля детей с нарушением данного показателя достигла 90%. Из них у трёх детей в анамнезе отмечены пневмонии, в остальных случаях ухудшение ДСЛ протекало субклинически. Оба пациента с РТПХ лёгких по тяжести состояния не смогли выполнить данное исследование.

Таблица 53 - Показатели диффузионной способности лёгких у пациентов с ПИАА через 30 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=11)	Медиана, % к должному значению
DLcoc, mmol/min/kPa	72 (54, 92)
DLcoc/VA, mmol/min/kPa/L	77 (53, 103)

К 60 суткам наблюдения в связи с тяжестью состояния пациентов результаты исследования ФВД были получены у 13 детей, из которых в двух случаях зарегистрированы признаки нарушения вентиляционной функции по обструктивному типу. Анализ результатов ИОМ 13 пациентов выявил повышение бронхиального, в том числе общего бронхиального, сопротивления у половины обследованных в этот период детей (n=7). Ни у кого из них не было ухудшения состояния по причине тех или иных лёгочных осложнений.

Анализ результатов ЭРДМ 10 человек выявил снижение функционального состояния респираторных мышц при нагрузке у каждого третьего ребёнка (n=3). Наиболее вероятной причиной мог стать приём этими детьми ГКС. Повышение P0,1 max, предположительно компенсаторное, выявлено у одного пациента с субклиническим нарушением вентиляционной функции и снижением диффузионной способности лёгких. При спокойном дыхании функциональные показатели работы дыхательных мышц были в границах нормы.

Ко второму месяцу наблюдения исследование ДСЛ удалось выполнить 7 пациентам, из которых у шести детей показатели были снижены на фоне явного отсутствия клинических признаков лёгочных осложнений.

К третьему месяцу динамического контроля медианы параметров кривой «поток-объём» оставались в границах нормы (Таблица 54).

Таблица 54 - Показатели спирометрии у пациентов с ПИАА через 90 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=22)	Медиана, % к должному значению
ФЖЕЛ, л	105 (72, 138)
ОФВ ₁ , л	107 (78, 134)
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	89 (82, 92)
ПСВ, л/с	105 (81, 129)
МОС ₂₅ , л/с	105 (85, 128)
МОС ₅₀ , л/с	93 (70, 150)
МОС ₇₅ , л/с	80 (56, 154)
СОС ₂₅₋₇₅ , л/с	91 (69, 148)

При этом признаки вентиляционных нарушений по обструктивному типу выявлены у одного обследованного, и ещё у одного человека зарегистрировано изолированное снижение ФЖЕЛ. Эти изменения были отмечены на фоне перенесённых пневмоний смешанной этиологии. Один пациент с РТПХ лёгких (ТМА) в связи с ухудшением состояния пропустил контрольное исследование, а у ребёнка с идиопатической пневмонией на фоне своевременного лечения отмечено увеличение до границ нормы всех показателей спирометрии.

Спустя 90 суток наблюдения медианы показателей реактанса были повышены. Остальные медианы параметров импульсной осциллометрии оставались в границах нормы (Таблица 55). В обследованной группе признаки нарушения бронхиальной проходимости в дыхательных путях, в том числе с повышением общего бронхиального сопротивления, зарегистрированы у 42% обследованных. Из них у двоих обследованных ранее была диагностирована пневмония, а у ребёнка с течением РТПХ лёгких изменения сохранялись, хотя и отмечена положительная динамика на фоне своевременной коррекции терапии. В этот период наблюдения ещё у одного пациента с повышенным до ТГСК бронхиальным сопротивлением, диагностировано течение облитерирующего бронхиолита. У других детей изменения импульсной осциллометрии носили субклинический характер.

Таблица 55 - Показатели импульсной осциллометрии у пациентов с ПИАА через 90 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=19)	Медиана, % к должному значению
Zrs, kPa/l/s	84 (66, 155)
R5, kPa/l/s	83 (63, 149)
R20, kPa/l/s	102 (66, 156)
X5 Hz, kPa/l/s	104 (62, 333)
Delta X5Hz	0,02 (0,01, 0,08)
Fres, 1/s	11 (7, 22)

Медианы параметров ЭРДМ как в покое, так и при нагрузке соответствовали нормальным значениям (Таблица 56). При этом снижение функционального состояния ДМ при нагрузке отмечено у трети пациентов (n=6), которые получали продолжительную иммуносупрессивную терапию. В одном исследовании показатель P0,1 max был повышен (пациент с РТПХ лёгких на фоне признаков длительных вентиляционных нарушений).

Таблица 56 - Показатели эффективности работы дыхательной мускулатуры во время спокойного дыхания и при выполнении манёвра максимальной вентиляции лёгких у пациентов с ПИАА через 90 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=16)	Медиана, % к должному значению
P 0,1, kPa	95 (55, 123)
P0,1 max, kPa	82 (36, 179)

Медианы показателей диффузионной способности через 3 месяца оставались сниженными (Таблица 57), это имело отражение в том, что у 11 из 13 обследованных ДСЛ была патологичной. Двое детей ранее перенесли пневмонию, ещё у двух пациентов диагностирована РТПХ лёгких. В остальных случаях клинических проявлений респираторных осложнений не было выявлено.

Таблица 57 - Показатели диффузионной способности лёгких у пациентов с ПИАА через 90 суток после аллогенной ТГСК

Показатель (n=13)	Медиана, % к должному значению
DLcoc, mmol/min/kPa	70 (56, 94)
DLcoc/Va, mmol/min/kPa/L	66 (59, 100)

Через полгода наблюдения, по данным спирометрии, признаки вентиляционных нарушений по обструктивному типу сохранялись у 13% (n=4) детей, у двух из них отмечены признаки генерализованной бронхиальной обструкции, сопровождающиеся снижением форсированной ЖЕЛ, что с клинической точки зрения может быть объяснено инфекционными причинами, в одном случае течением РТПХ лёгких, у одного пациента вентиляционные нарушения протекали бессимптомно. У одного из двух человек с РТПХ лёгких на фоне терапии зарегистрированы нормальные показатели. Медианы спирометрических параметров не выходили за границы нормальных значений (Таблица 58).

Таблица 58 - Показатели спирометрии у пациентов с ПИАА через 6 месяцев после аллогенной ТГСК

Показатель (n=27)	Медиана % к должному значению
ФЖЕЛ, l	110 (58, 125)
ОФВ ₁ , l	114 (50, 132)
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	87 (71, 95)
ПСВ, l/s	99 (37, 131)
МОС ₂₅ , l/s	105 (40, 150)
МОС ₅₀ , l/s	104 (42, 181)
МОС ₇₅ , l/s	85 (23, 160)
СОС ₂₅₋₇₅ , l/s	101 (33, 174)

Медианы показателей импульсной осциллометрии, характеризующих повышение бронхиального сопротивления на уровне малых дыхательных, путей спустя 6 месяцев наблюдения были по-прежнему повышены (Таблица 59).

При частном анализе ИОМ повышение параметров реактанса, резистанса и резонансной частоты сохранялось у 3 обследованных, из них в двух случаях оно зарегистрировано на фоне РТПХ лёгких, в одном случае – после перенесённой пневмонии смешанной этиологии.

Таблица 59 - Показатели импульсной осциллометрии у пациентов с ПИАА через 6 месяцев после аллогенной ТГСК

Показатель (n=25)	Медиана, % к должному значению
Zrs, kPa/l/s	85 (65, 127)
R5, kPa/l/s	84 (63, 128)
R20, kPa/l/s	100 (58, 127)
X5 Hz, kPa/l/s	88 (52, 1853)
Delta X5Hz	0,03 (0,01, 0,11)
Fres, 1/s	10 (6, 19)

Медианы параметров ЭРДМ не выходили за границы нормальных значений (Таблица 60), однако при подробном анализе отмечено снижение функционального состояния респираторных мышц при выполнении МВЛ у 38% (n=8) обследованных. В трёх случаях это отмечено на фоне терапии глюкокортикостероидными препаратами, в остальных наблюдениях убедительных причин нарушения ЭРДМ не было выявлено. Повышение этого показателя зарегистрировано в одном случае у ребёнка с РТПХ лёгких, вероятно, компенсаторно на фоне вентиляционных нарушений. При спокойном дыхании снижение показателя P0,1 зарегистрировано также у одного пациента с длительным приёмом ГСК.

Таблица 60 - Показатели эффективности работы дыхательной мускулатуры во время спокойного дыхания и при выполнении манёвра максимальной вентиляции лёгких у пациентов с ПИАА через 6 месяцев после аллогенной ТГСК

Показатель (n=20)	Медиана, % к должному значению
P 0,1, kPa	93 (47, 120)
P0,1 max, kPa	79 (46, 146)

Нарушение диффузионной способности лёгких к 6 месяцам контроля сохранялось у 9 (56%) обследованных, что демонстрировало патологическое значение медианы DLco (Таблица 61). Причиной такого нарушения в двух

случаях могли стать инфекционные осложнения, а ещё у двух детей – течение РТПХ лёгких. В остальных случаях клинических изменений не было отмечено.

Таблица 61 - Показатели диффузионной способности лёгких у пациентов с ПИАА через 6 месяцев после аллогенной ТГСК

Показатель (n=16)	Медиана, % к должному значению
DL _{сос} , mmol/min/kPa	76 (49, 96)
DL _{сос} /V _a , mmol/min/kPa/L	75 (63, 98)

К году катamnестического наблюдения медианы показателей кривой «поток-объём» соответствовали нормальным показателям (Таблица 62).

Таблица 62 - Медиана показателей спирометрии у пациентов с ПИАА через 1 год после аллогенной ТГСК

Показатели (n=18)	Медиана, % к должному значению
ФЖЕЛ, l	109 (56, 124)
ОФВ ₁ , l	110 (46, 121)
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	87 (65, 94)
ПСВ, l/s	102 (48, 126)
МОС ₂₅ , l/s	107 (48, 145)
МОС ₅₀ , l/s	100 (32, 186)
МОС ₇₅ , l/s	81 (14, 160)
СОС ₂₅₋₇₅ , l/s	96 (24, 173)

При индивидуальном анализе признаки вентиляционных нарушений по обструктивному типу выявлены у 3 пациентов: двое – с РТПХ лёгких, один обследованный – с инфекционным поражением дыхательной системы смешанной этиологии. В одном случае (ребёнок с облитерирующим бронхиолитом) эти изменения сопровождались снижением всех скоростных показателей и форсированной ЖЕЛ.

Медианы показателей импульсной осциллометрии спустя год от момента ТГСК находились в границах нормы (Таблица 63).

Углубленный анализ выявил признаки обструктивных нарушений у тех же трёх пациентов, у которых выше описаны спирометрические нарушения.

Таблица 63 - Показатели импульсной у пациентов с ПИАА через 1 год после аллогенной ТГСК

Показатель (n=18)	Медиана, % к должному значению
Zrs, kPa/l/s	90 (62, 280)
R5, kPa/l/s	90 (62, 276)
R20, kPa/l/s	95 (69, 217)
X5 Hz, kPa/l/s	94 (60, 282)
Delta X5Hz	0,02 (0,001, 0,07)
Fres	11 (6, 24)

В данный период наблюдения выявлено снижение функционального состояния респираторных мышц при нагрузке у одного обследованного без отчётливых видимых клинических причин для подобного нарушения. Это не имело отражения на медианах показателей ЭРДМ, которые не выходили за границы нормы (Таблица 64).

Таблица 64 - Показатели эффективности работы дыхательной мускулатуры во время спокойного дыхания и при выполнении манёвра максимальной вентиляции лёгких у пациентов с ПИАА через 1 год после аллогенной ТГСК

Показатель (n=17)	Медиана, % к должному значению
P 0,1, kPa	90 (55, 114)
P0,1 max, kPa	105 (60, 132)

К году наблюдения снижение диффузионной способности сохранялось у 7 из 11 обследованных. В подавляющем большинстве случаев эти изменения протекали субклинически, лишь у двух детей с РТПХ лёгких можно было объяснить причину ухудшения. Медиана параметра DLсос также оставалась сниженной (Таблица 65).

Таблица 65 - Показатели диффузионной способности лёгких у пациентов с ПИАА через 1 год после аллогенной ТГСК

Показатель (n=11)	Медиана, % к должному значению
DLCOc, mmol/min/kPa	75 (55, 100)
DLCOc/VA, mmol/min/kPa/L	83 (62, 100)

В период, превышающий 2 года катамнестического наблюдения, у двух детей с РТПХ лёгких из 13 обследованных показатели кривой «поток-объём» выходили за границы нормальных значений. При этом у них выявлены признаки вентиляционных нарушений со снижением всех скоростных показателей.

Следует отметить, что признаки нарушения бронхиальной проходимости в дыхательных путях сохранялись у 3 пациентов, двое из которых - с РТПХ лёгких, а также один ребёнок без видимых клинических проявлений тех или иных респираторных осложнений.

При оценке функционального состояния дыхательных мышц при выполнении манёвра МВЛ у 3 пациентов зарегистрировано снижение $P_{0,1}$ max, вероятно, вследствие перенесённой терапии ГСК. В 2 случаях этот показатель был выше нормы (у данных пациентов не было выявлено каких-либо вентиляционных нарушений или снижения ДСЛ).

Исследование диффузионной способности лёгких удалось выполнить 8 пациентам, из них только у одного ребёнка с РТПХ лёгких показатель ДСЛ был снижен.

Вышеописанное исследование показывает, что у детей с ПИАА наибольшие изменения ФВД были связаны с уменьшением медиан параметров $ОФВ_1$, резистанса, ЭРДМ при нагрузке и ДСЛ с период от 90 суток до 6 месяцев от момента алло-ТГСК с последующим их восстановлением до нормальных значений к году наблюдения.

3.7. Сравнение показателей вентиляционной функции, диффузионной способности лёгких и исследования эффективности работы дыхательных мышц у детей с острым лимфобластным лейкозом, острым миелобластным лейкозом и приобретённой идиопатической апластической анемией

При сравнении медиан основных 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 неё. Также в группе пациентов с ОМЛ зарегистрированы значимо более низкие параметры $ОФВ_1$ 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 (Таблица 66, Рисунок 13, Рисунок 14). Эффективность работы дыхательной мускулатуры у детей с ПИАА к 90 суткам посттрансплантационного наблюдения была достоверно выше ($p < 0,05$), чем у остальных пациентов, как в покое, так и при нагрузке. При этом к году наблюдения значимо возросли показатели $P_{0,1}$ и $P_{0,1} \text{ max}$ у детей с острыми лейкозами.

Таблица 66 - Сравнение основных показателей спирометрии у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА до аллогенной ТГСК и в различные сроки после неё

Срок наблюдения	Диагноз	ФЖЕЛ, l (медиана, % к должному)	ОФВ ₁ , l (медиана, % к должному)	ФЖЕЛ/ОФВ ₁ (медиана)	СОС 25-75%, l/s, (медиана, % к должному)
До ТГСК	ОЛЛ	110	111	88	92
	ОМЛ	104	108	89	95
	ПИАА	115	116	88	100
30 суток после ТГСК	ОЛЛ	107	109	88	97
	ОМЛ	96	102	89	102
	ПИАА	112	114	88	108
90 суток после ТГСК	ОЛЛ	102	108	89	100
	ОМЛ	102	102	86	93
	ПИАА	105	107	89	91
6 месяцев после ТГСК	ОЛЛ	105	107	87	99
	ОМЛ	94	97	80	80
	ПИАА	110	114	87	101
1 год после ТГСК	ОЛЛ	101	105	88	92
	ОМЛ	105	108	84	92
	ПИАА	109	110	87	96

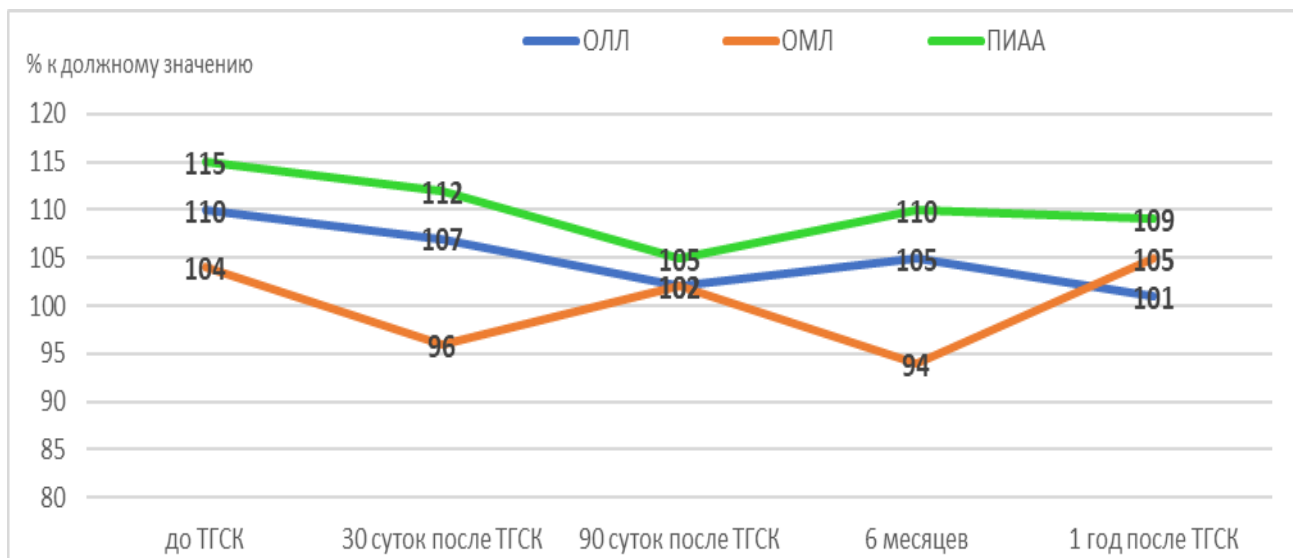


Рисунок 13 - Сравнение медиан показателя форсированной ЖЕЛ спирометрии у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА до ТГСК и в различные сроки после неё

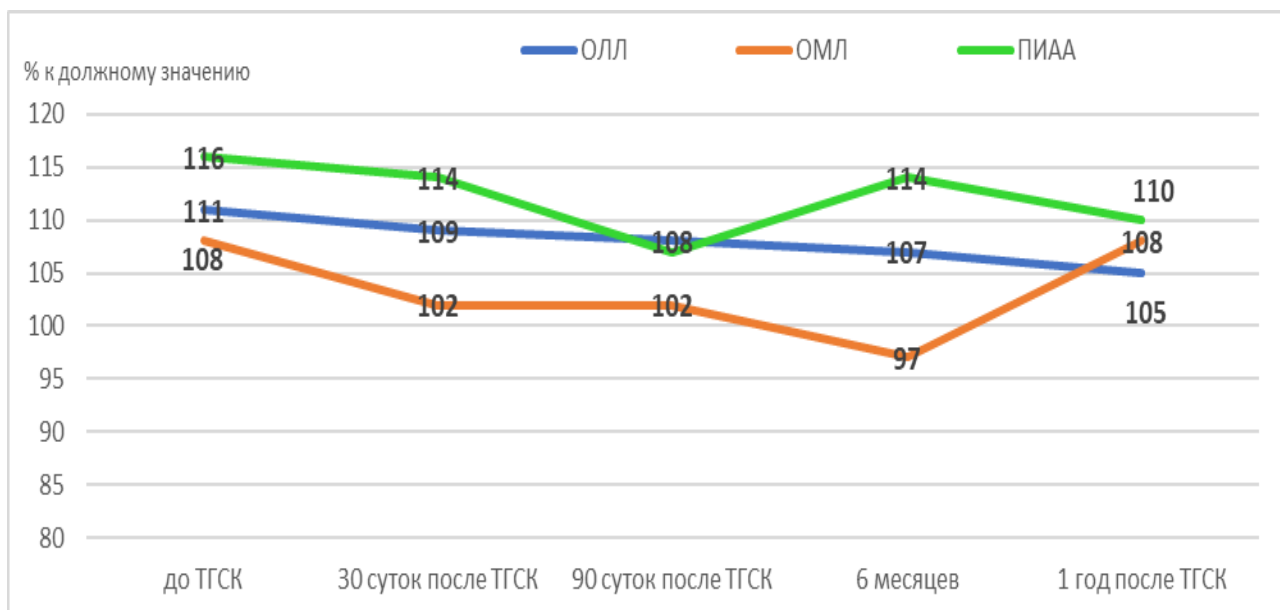


Рисунок 14 - Сравнение медиан показателя ОФВ₁ кривой «поток-объём» у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА до ТГСК и в различные сроки после неё

По данным импульсной осциллометрии, медианы реактанса были достоверно ($p < 0,05$) хуже у детей с ОМЛ, чем в группах ОЛЛ и ПИАА, через 1 год наблюдения. Различий с медианами других показателей ИОМ не выявлено (Таблица. 67, Рисунок 15).

Таблица 67 - Сравнение медиан показателей импульсной осциллометрии у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА до ТГСК и в различные сроки после неё

Срок наблюдения	Диагноз	Z5Hz, kPa/l/s (медиана, % к должному)	R5Hz, kPa/l/s (медиана, % к должному)	R20Hz, kPa/l/s (медиана, % к должному)	X5Hz, kPa/l/s (медиана, % к должному)	Fres, 1/s (медиана)
До ТГСК	ОЛЛ	83	84	91	92	12
	ОМЛ	111	106	114	124	14
	ПИАА	98	96	103	95	12
30 суток после ТГСК	ОЛЛ	73	77	84	89	11
	ОМЛ	99	97	103	123	10
	ПИАА	83	87	93	97	12
90 суток после ТГСК	ОЛЛ	83	84	87	86	13
	ОМЛ	91	89	103	123	10
	ПИАА	84	83	102	104	11
6 месяцев после ТГСК	ОЛЛ	95	93	96	110	12
	ОМЛ	107	103	115	153	11
	ПИАА	85	84	88	100	10
1 год после ТГСК	ОЛЛ	83	84	91	91	12
	ОМЛ	107	101	112	210	10
	ПИАА	90	90	95	94	11

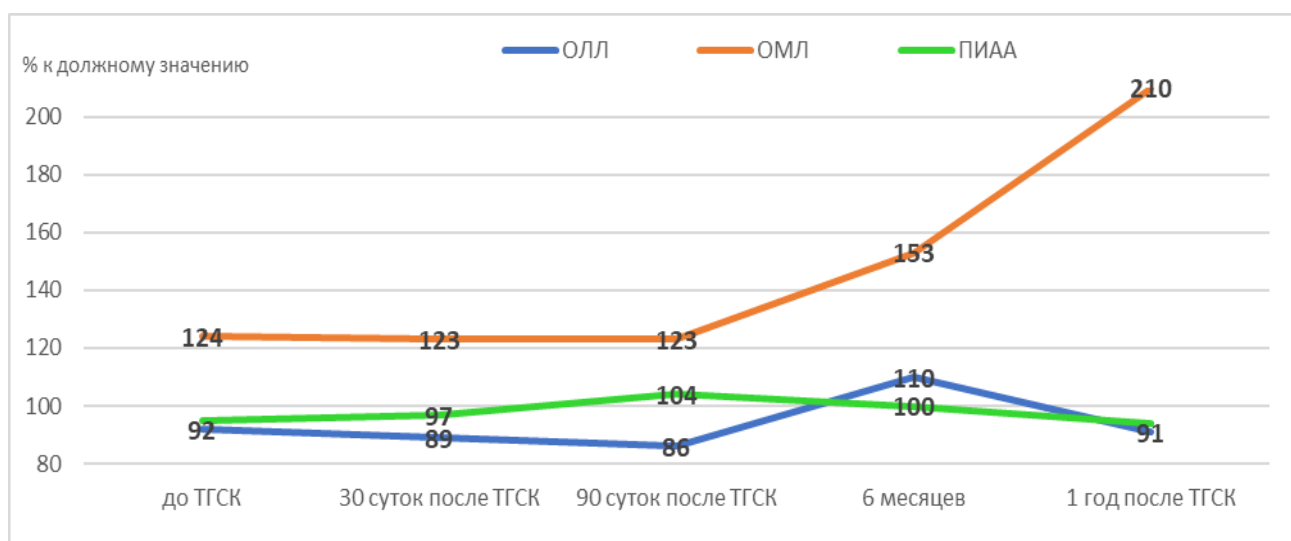


Рисунок 15 - Сравнение медиан реактанса импульсной осциллометрии у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА до ТГСК и в различные сроки после неё

ЭРДМ у детей с ПИАА к 90 суткам посттрансплантационного наблюдения была достоверно выше ($p < 0,05$) как в покое, так и при нагрузке. При этом к году наблюдения значимо возросли показатели $P_{0,1}$ и $P_{0,1 \text{ max}}$ у детей с острыми лейкозами (Таблица 68, Рисунок 16, 17).

Таблица 68 - Сравнение основных показателей эффективности работы дыхательных мышц во время спокойного дыхания и при выполнении манёвра МВЛ у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА до аллогенной ТГСК и в различные сроки после неё

Срок наблюдения	Диагноз	$P_{0,1}$, kPa (медиана,% к должному)	$P_{0,1 \text{ max}}$, kPa (медиана,% к должному)
До ТГСК	ОЛЛ	88	97
	ОМЛ	100	94
	ПИАА	100	97
30 суток после ТГСК	ОЛЛ	84	90
	ОМЛ	85	77
	ПИАА	97	82
90 суток после ТГСК	ОЛЛ	88	82
	ОМЛ	90	75
	ПИАА	95	82
6 месяцев после ТГСК	ОЛЛ	100	96
	ОМЛ	76	96
	ПИАА	93	79
1 год после ТГСК	ОЛЛ	88	96
	ОМЛ	93	95
	ПИАА	90	105

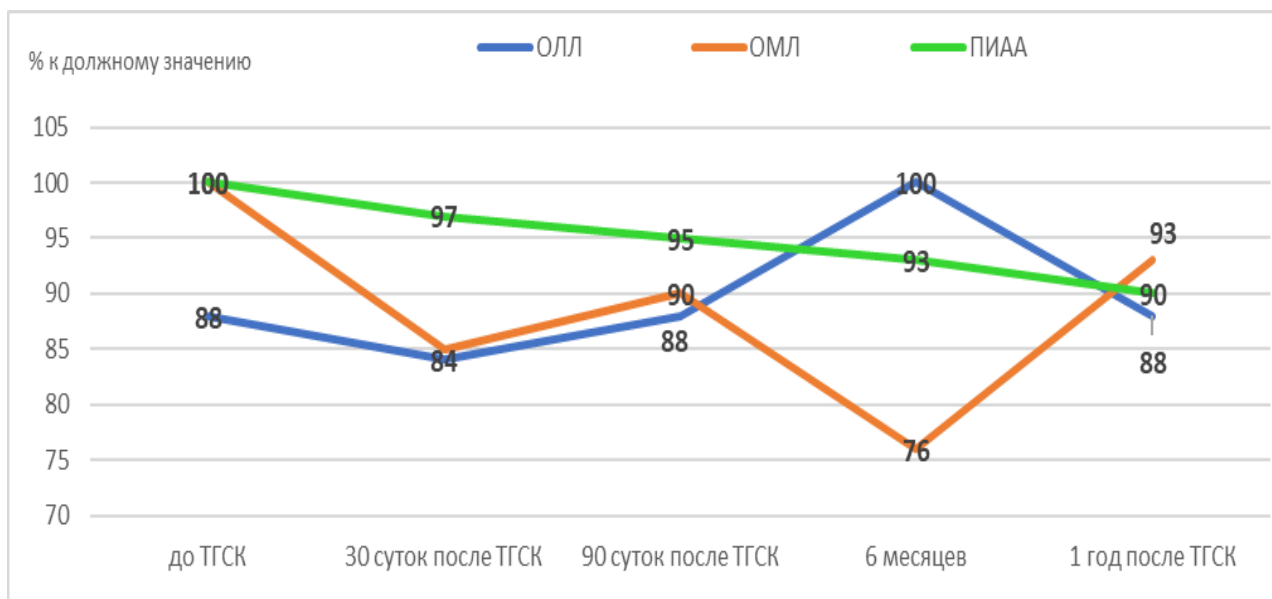


Рисунок 16 - Сравнение медиан показателей эффективности работы дыхательных мышц во время спокойного дыхания у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА до аллогенной ТГСК и в различные сроки после неё

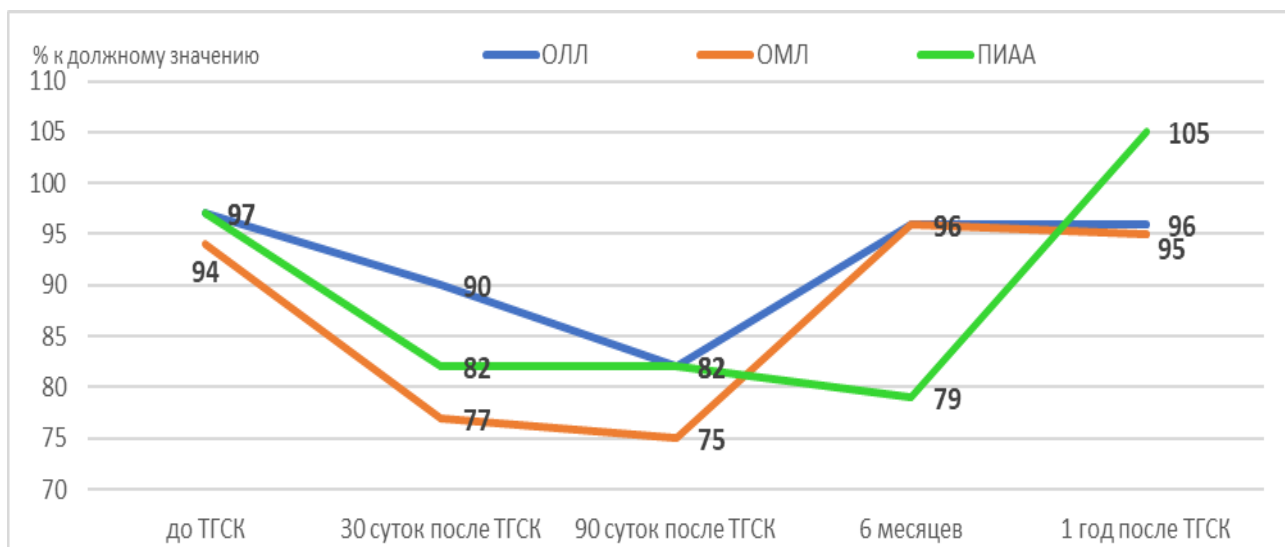


Рисунок 17 - Сравнение основных показателей эффективности работы дыхательных мышц при выполнении манёвра МВЛ у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА до аллогенной ТГСК и в различные сроки после неё

Показатель диффузионной способности лёгких 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 достоверное повышение DLсос у пациентов с ПИАА относительно острых лейкозов (Таблица 69, Рисунок 18).

Таблица 69 - Сравнение показателей диффузионной способности лёгких у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА до аллогенной ТГСК и в различные сроки после неё

Срок наблюдения	Диагноз	DL _{сос} , mmol/min/kPa (медиана,% к должному)	DL _{сос} /V _a , mmol/min/kPa/l (медиана,% к должному)
До ТГСК	ОЛЛ	89	87
	ОМЛ	83	86
	ПИАА	82	81
30 суток после ТГСК	ОЛЛ	76	79
	ОМЛ	65	73
	ПИАА	72	77
90 суток после ТГСК	ОЛЛ	79	82
	ОМЛ	79	68
	ПИАА	70	66
6 месяцев после ТГСК	ОЛЛ	76	78
	ОМЛ	71	77
	ПИАА	76	75
1 год после ТГСК	ОЛЛ	75	77
	ОМЛ	76	83
	ПИАА	83	75

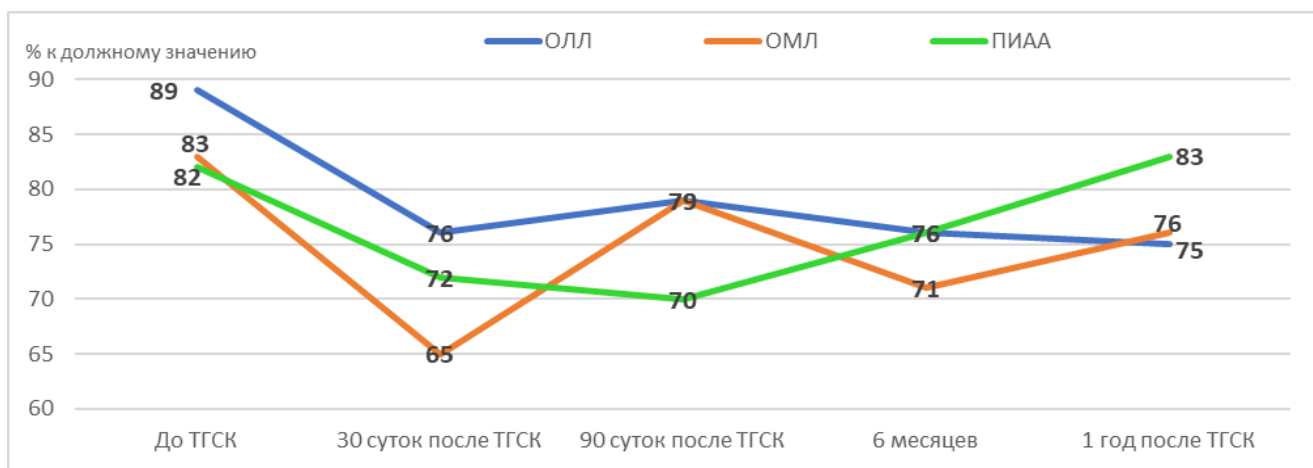
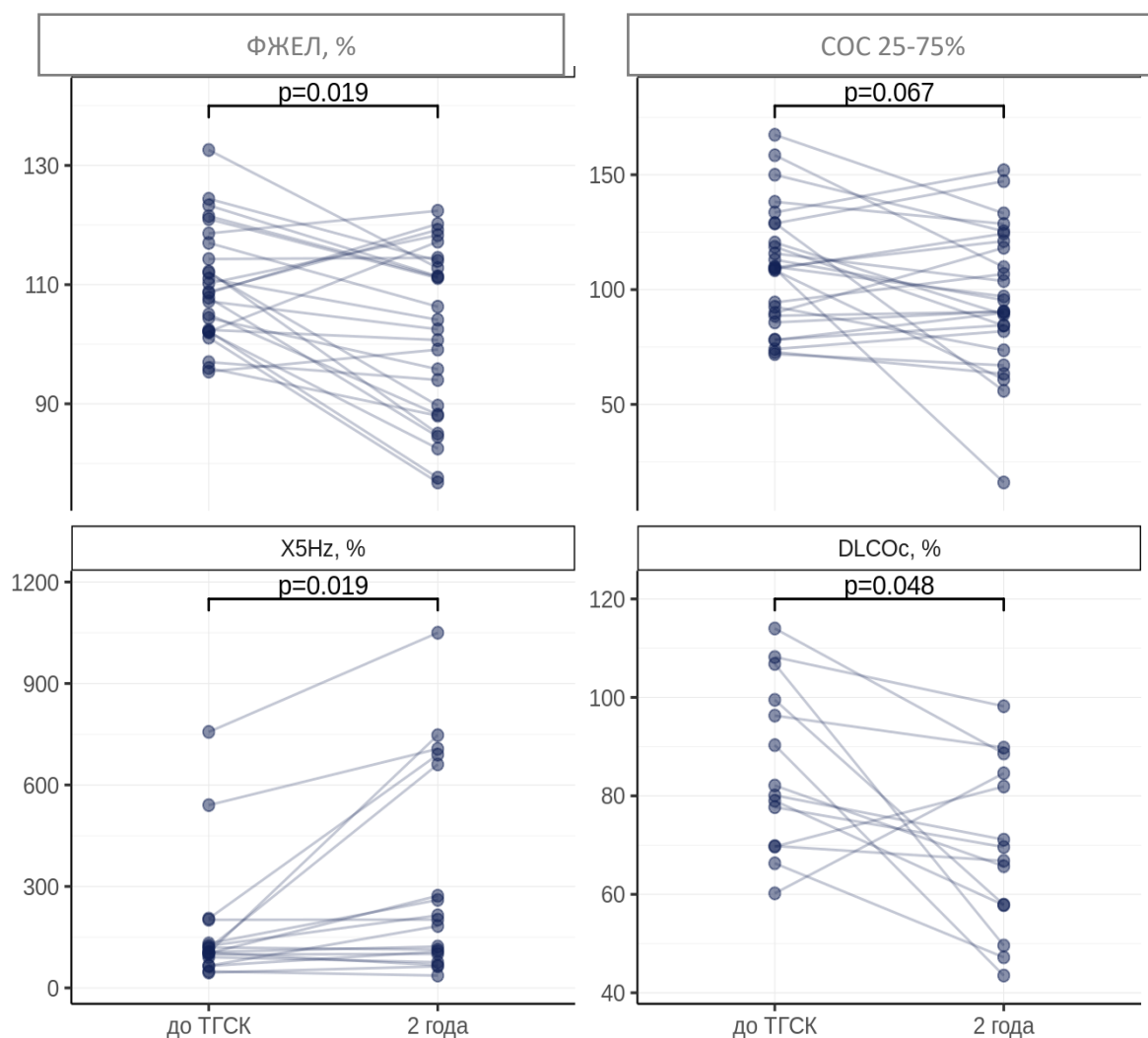


Рисунок 18 - Сравнение медиан показателей диффузионной способности лёгких у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА до ТГСК и в различные сроки после неё

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, неприживания трансплантата, повлекших повторную ТГСК, тяжёлого состояния и смерти пациентов и др. 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, X5 Hz импульсной осциллометрии и показателя диффузионной способности лёгких (Рисунок 19).



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 должному значению

Рисунок 19 - Сравнение основных показателей ФВД до аллогенной ТГСК и через 2 года после неё

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 неё). В то же время у девочек показатель диффузионной способности лёгких значимо ниже до ТГСК и к 90 суткам наблюдения.

HLA-совместимость донора и пациента не имела достоверной связи с различными показателями ФВД на разных сроках наблюдения.

3.8. Соотношение изменений структуры вентиляционных нарушений у детей с острым лимфобластным лейкозом, острым миелобластным лейкозом и приобретённой идиопатической апластической анемией с клиническими проявлениями поражения лёгких

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 лёгких только инфекционного генеза, они также преобладали у детей с ОМЛ. При дальнейшем наблюдении зарегистрировано изолированное снижение объёмных 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 лёгочного поражения. Следует отметить, что у детей с ОМЛ выявленные инструментальные и клинические изменения носили стойкий характер, тогда как у обследованных с ОЛЛ и ПИАА отмечен регресс большей части имеющихся функциональных нарушений (Рисунок 8).

Как следует из Рисунка 20 и Рисунка 21, доля вентиляционных изменений, по данным спирометрии, превышала частоту выявленных клинических проявлений поражения лёгких в большинстве контрольных обследований.

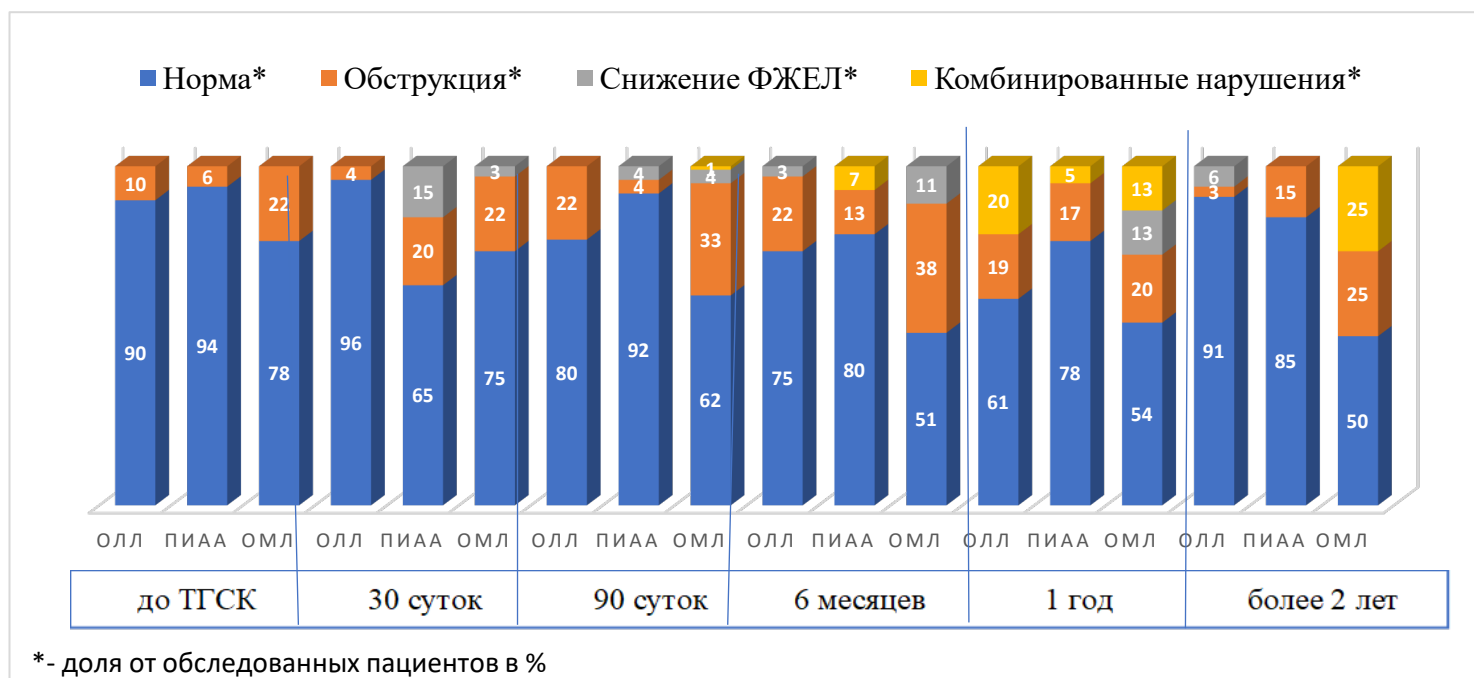


Рисунок 20 - Динамика изменений структуры вентиляционных нарушений у детей с ОЛЛ, ОМЛ и ПИАА



Рисунок 21 - Сравнение структуры клинических проявлений лёгочного поражения у детей с ОЛЛ, ОМЛ, ПИАА

Обращает на себя внимание, что у 9 детей (9%) из обследованной группы диагностированы признаки иммунного поражения (РТПХ) лёгких (LONIPC). При этом в более чем половине случаев (66%) изменения показателей ФВД, по данным различных методов функционального исследования, были зарегистрированы ранее клинических проявлений неинфекционного поражения лёгких (Таблица 70).

Таблица 70 - Соотношение времени появления признаков неинфекционного поражения лёгких с данным ФВД

Пациент	Пол	Клиника неинфекционного поражения лёгких	Сроки появления клинических признаков неинфекционного поражения лёгких после ТГСК	Сроки появления изменений ФВД	Метод диагностики ФВД
ОЛЛ					
1	М	Облитерирующий бронхолит	90 суток	90 суток	Импульсная осциллометрия
2	М	Интерстициальное поражение лёгких смешанное	6 месяцев	Не выявлено нарушений, по данным методов исследования ФВД	
3	М	Облитерирующий бронхолит	6 месяцев	1 год	Спирометрия, импульсная осциллометрия
4	М	Облитерирующий бронхолит	2 года	60 суток	Импульсная осциллометрия
ОМЛ					
5	Ж	Облитерирующий бронхолит	30 суток	До ТГСК	Импульсная осциллометрия
6	Ж	Облитерирующий бронхолит	1 год	6 месяцев	Спирометрия, импульсная осциллометрия
ПИАА					
7	М	Интерстициальная пневмония	30 суток	До ТГСК	Импульсная осциллометрия
8	М	ТМА с поражением лёгких	30 суток	До ТГСК	Импульсная осциллометрия
9	М	Облитерирующий бронхолит	90 суток	До ТГСК	Спирометрия
				30 суток	Импульсная осциллометрия

В представленной группе в половине случаев ТГСК была проведена пациенту от гаплоидентичного донора, еще 4 детям – от родственного совместимого донора, 1 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 71).

Таблица 71 - 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	-	-	-	-	4Гр
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, РС- 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 поражением лёгких, лёгочная гипертензия	BOS
Результат терапии	Стабилизация состояния	Ex let	Полный ответ	Стабилизация состояния	Стабилизация состояния	Стабилизация состояния	Стабилизация состояния	Ex let	Тяжёлое течение

3.9. 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 неё) (Рисунок 22,23). Тогда как у девочек показатель диффузионной способности лёгких значимо ниже до ТГСК и к 90 суткам наблюдения (Рисунок 24).

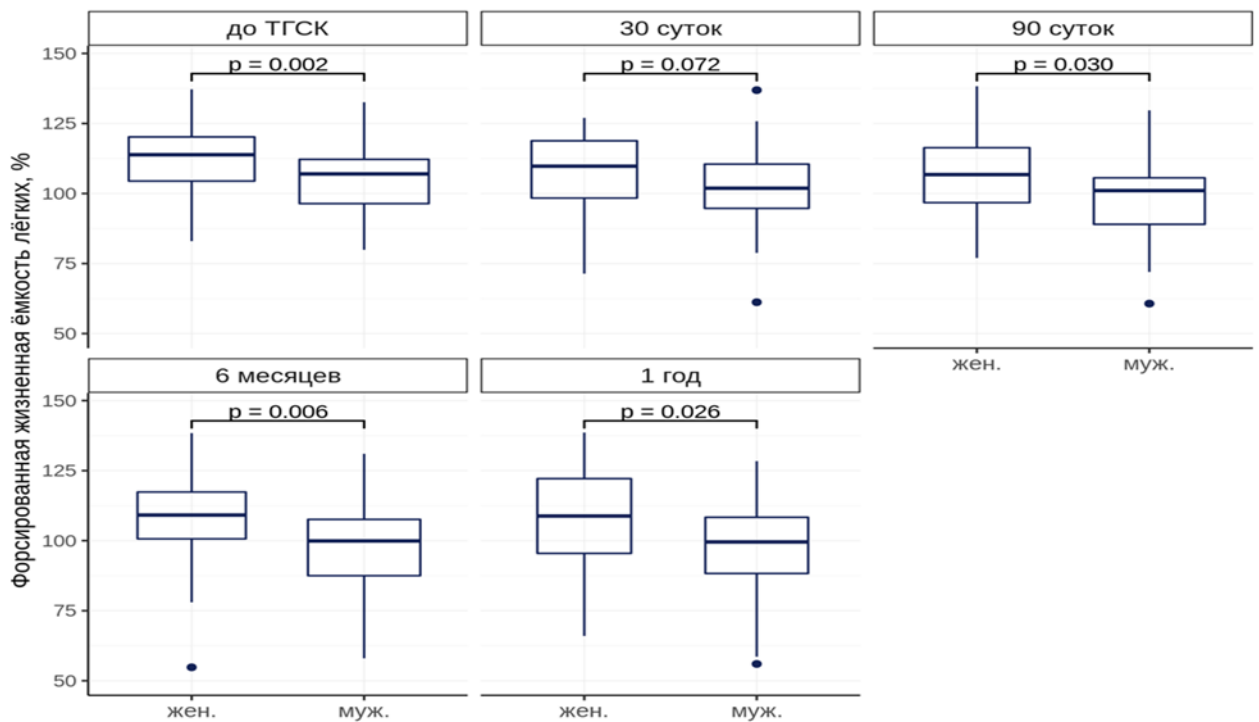


Рисунок 22 - Взаимосвязь между снижением форсированной жизненной ёмкости лёгких и полом пациентов

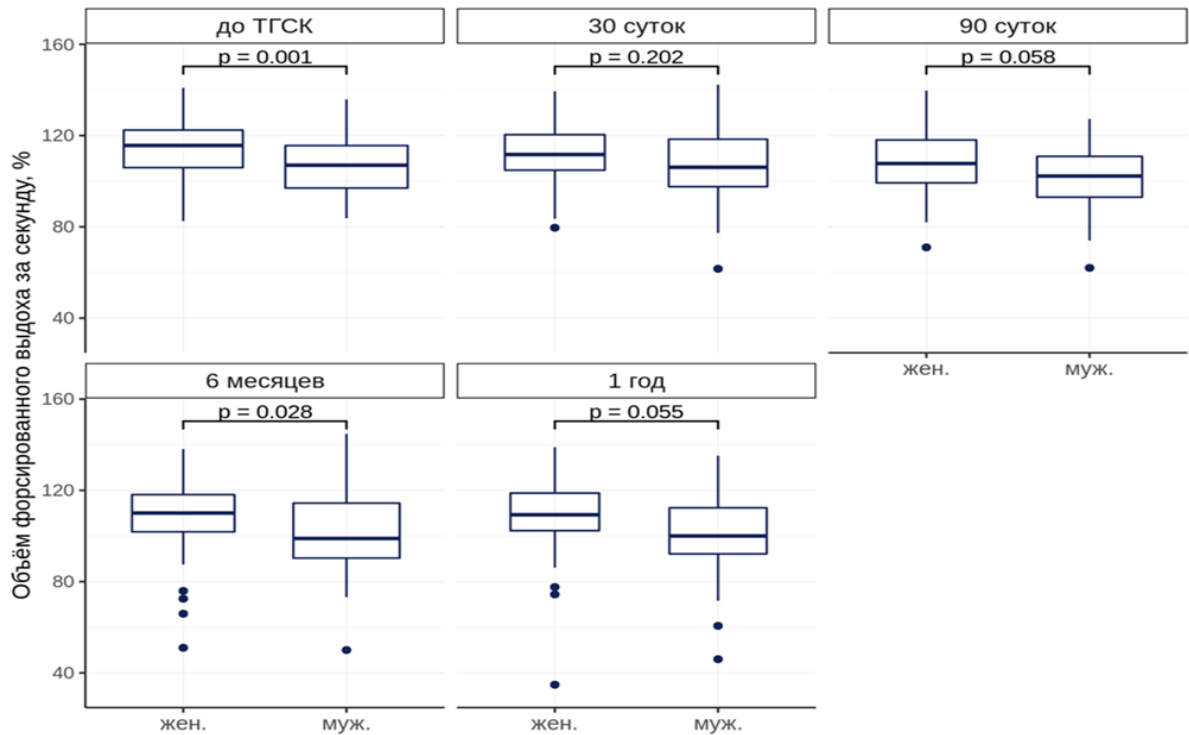


Рисунок 23 - Взаимосвязь между снижением объёма форсированного выдоха за 1 секунду и полом пациентов

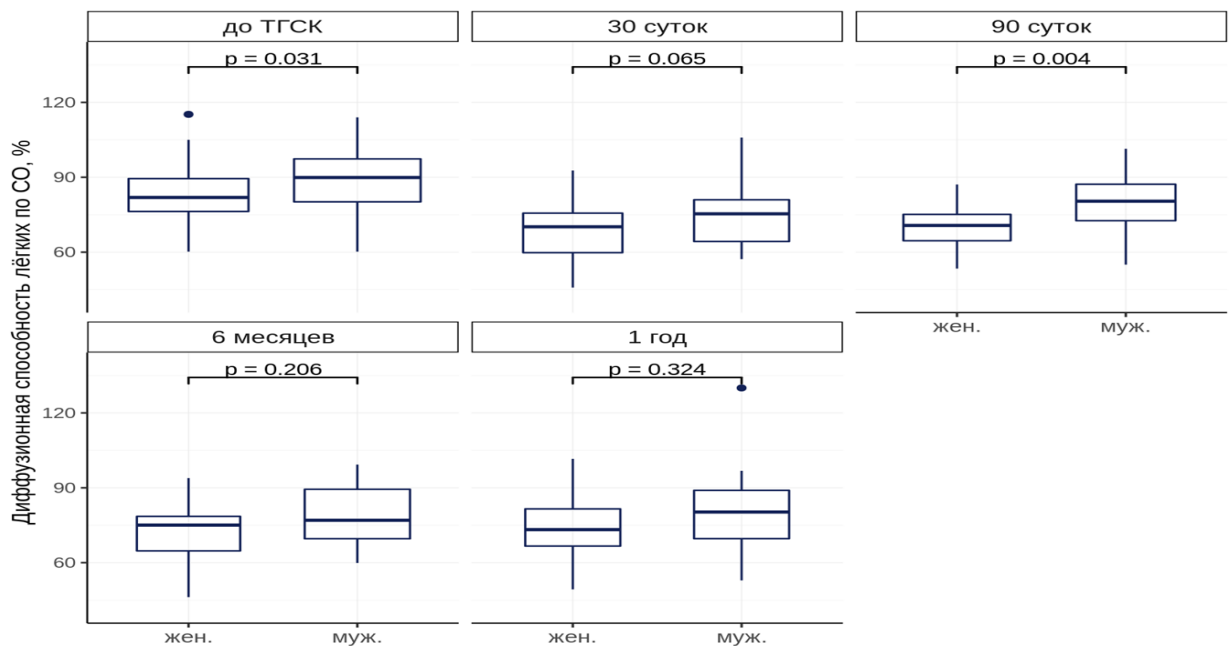
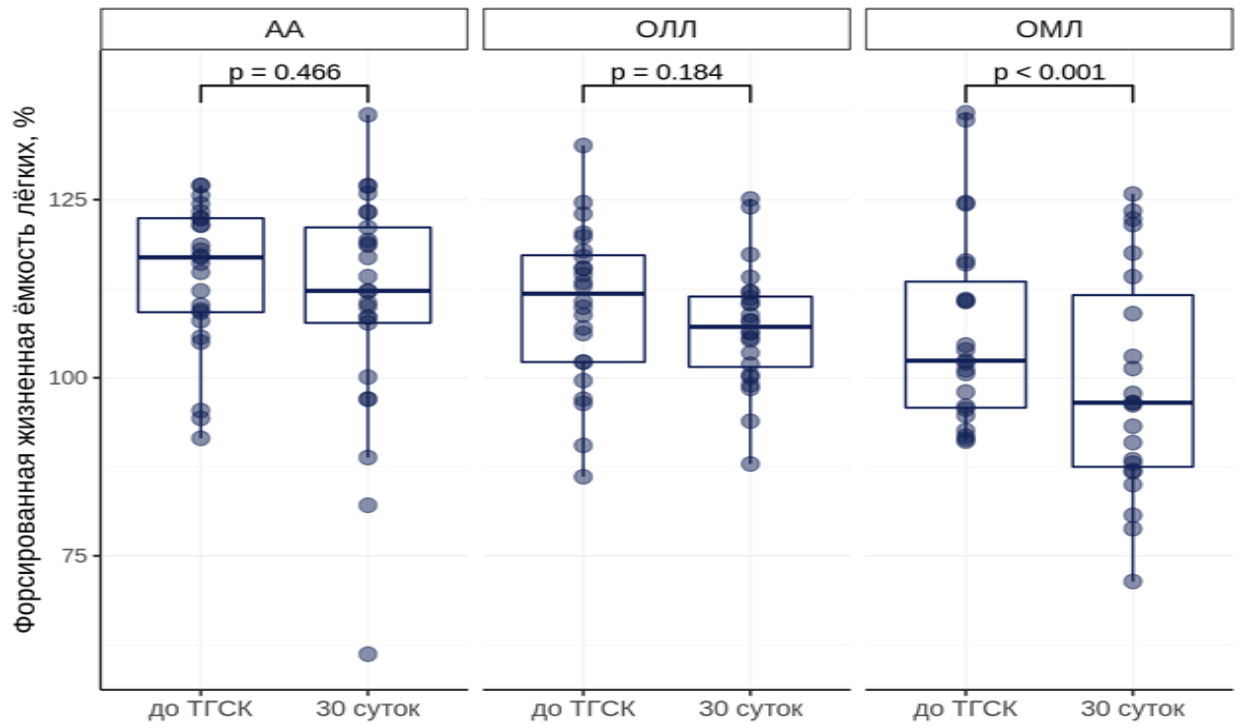


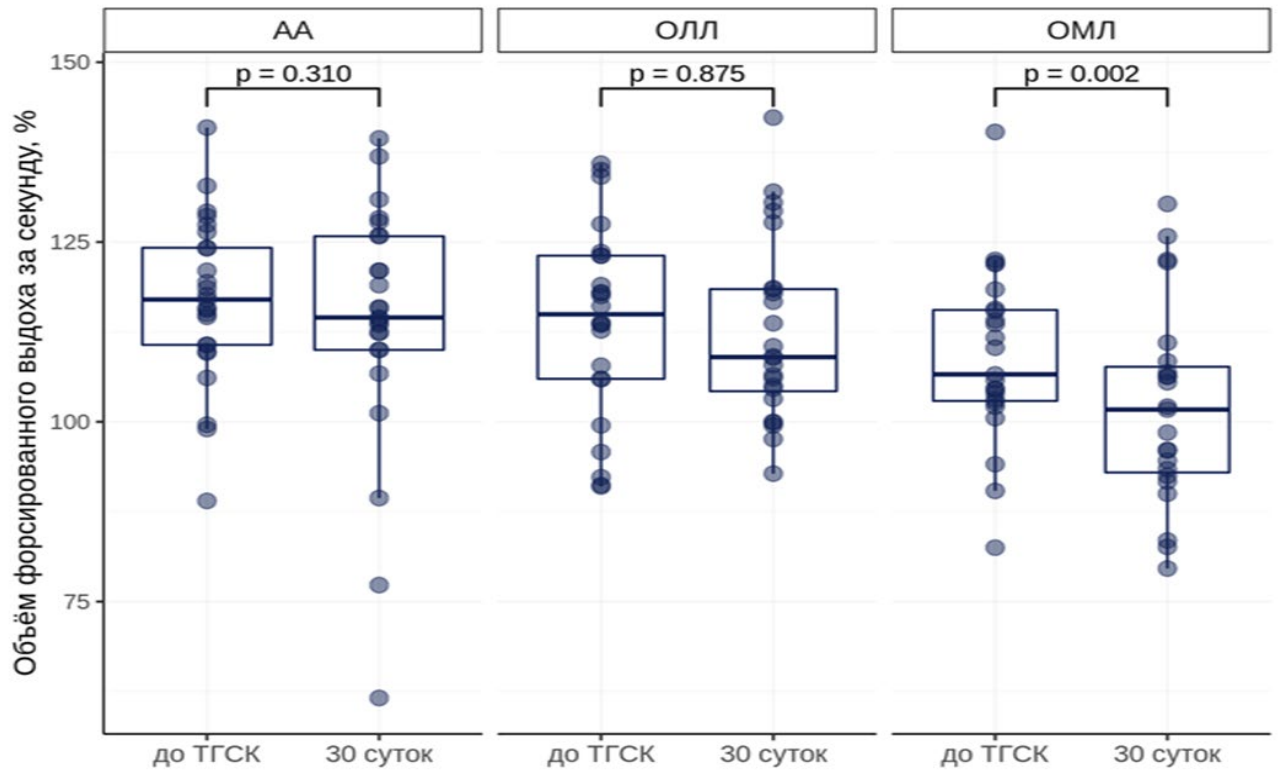
Рисунок 24 - Взаимосвязь между снижением диффузионной способности лёгких и полом пациентов

Установлена достоверная взаимосвязь между снижением показателей спирометрии и диагнозом ОМЛ в разные сроки катamnестического наблюдения (Рисунок 25, 26).



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

Рисунок 25 - Взаимосвязь между снижением форсированной ЖЕЛ и диагнозом пациентов



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

Рисунок 26 - Взаимосвязь между снижением объёма форсированного выдоха за 1 секунду и диагнозом пациентов

3.10. 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 после алло-ТГСК при спирометрических нарушениях (Рисунок 27), при изменениях со стороны импульсной осциллометрии (Рисунок 28), а также при снижении диффузионной способности лёгких (Рисунок 29).

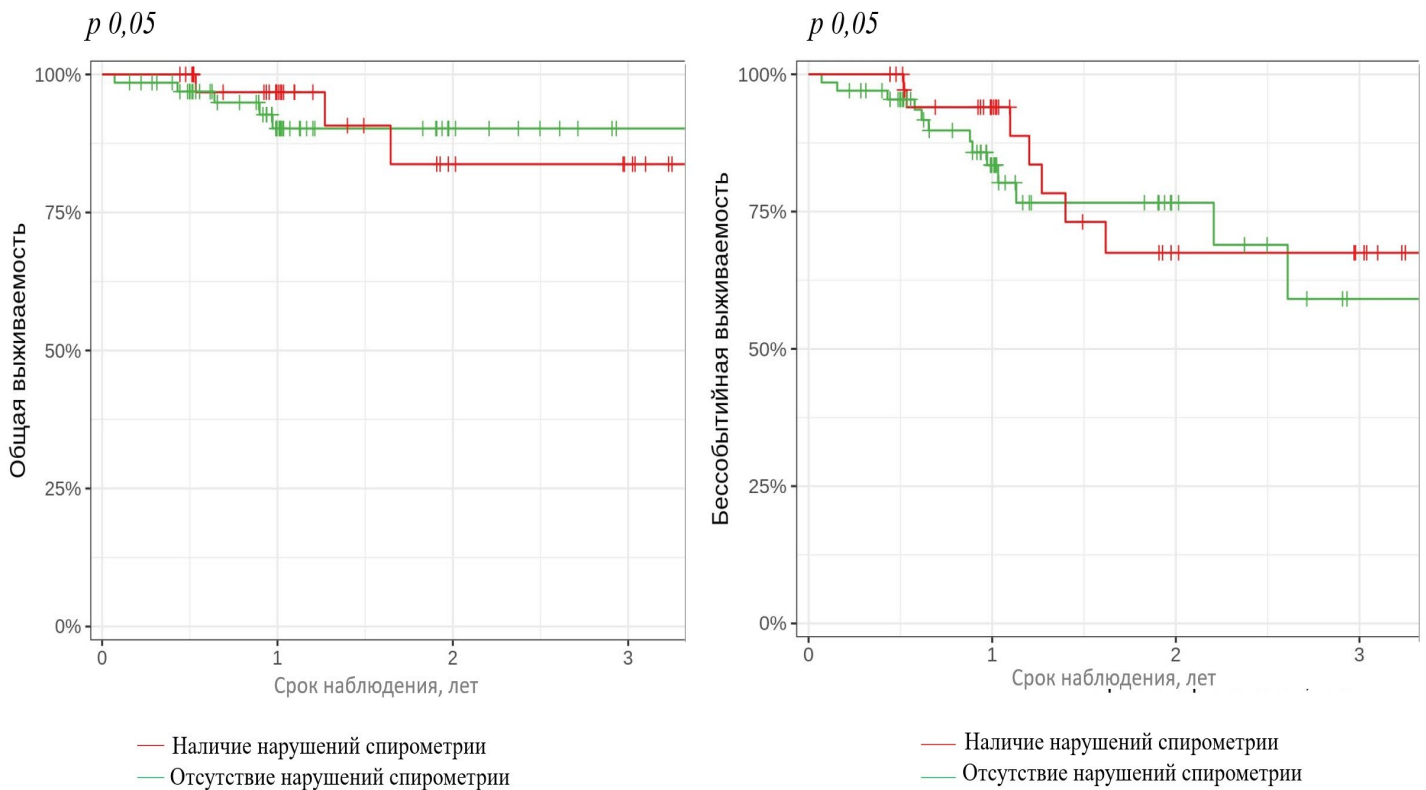


Рисунок 26 - Общая и бессобытийная выживаемость пациентов после алло-ТГСК при спирометрических нарушениях

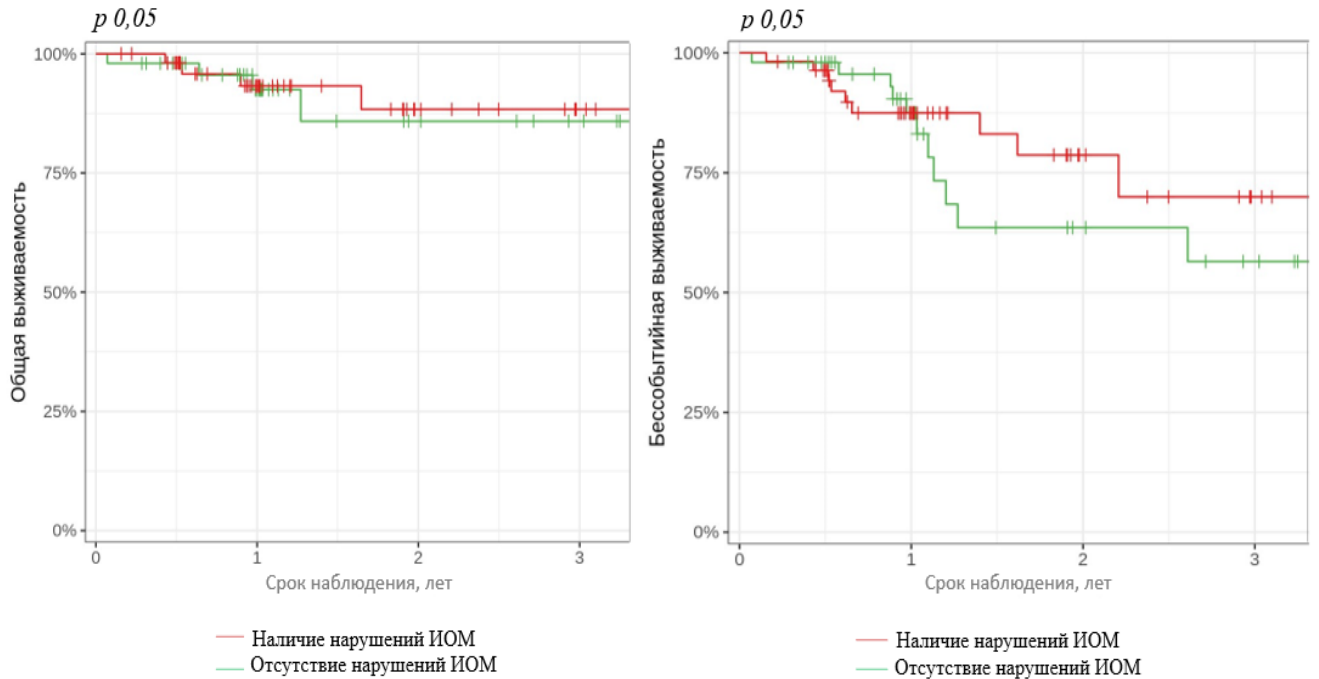


Рисунок 27 - Общая и бессобытийная выживаемость пациентов после алло-ТГСК при нарушениях импульсной осциллометрии

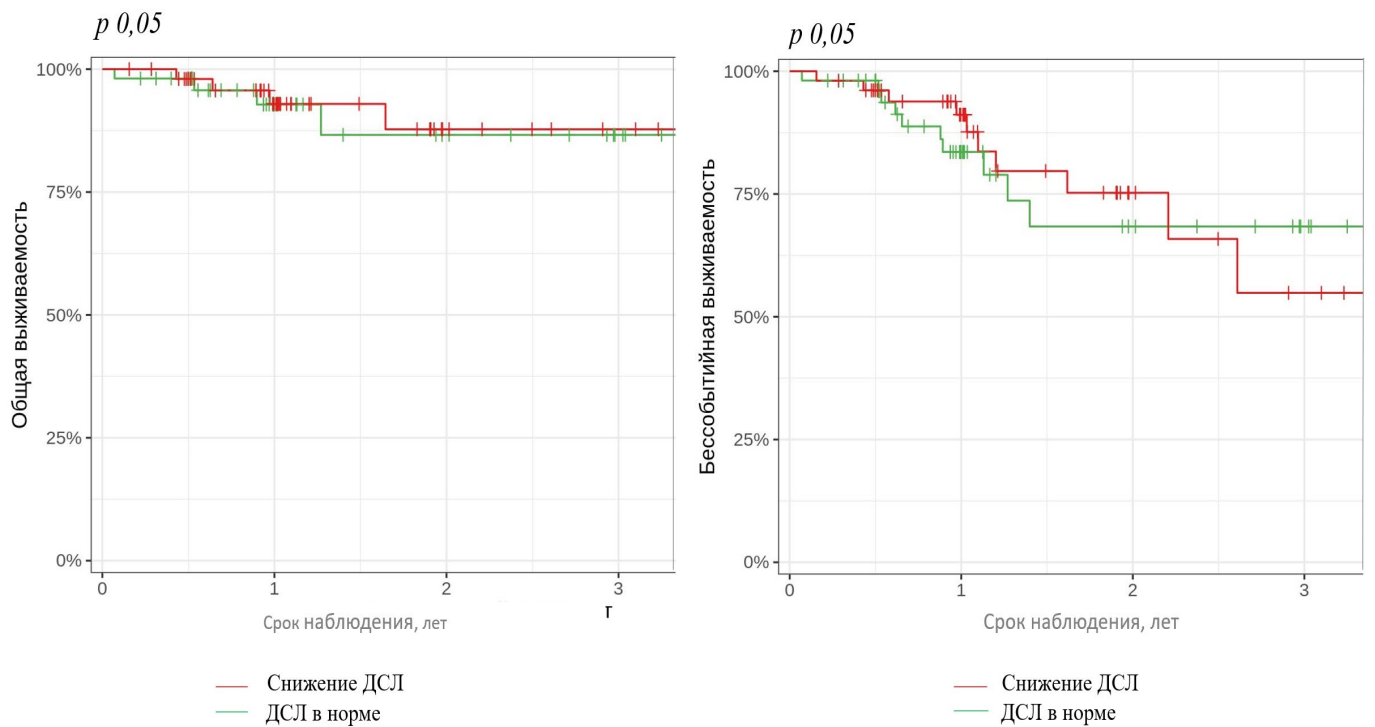


Рисунок 28 - Общая и бессобытийная выживаемость пациентов после алло-ТГСК при снижении диффузионной способности лёгких

3.11. Клинические примеры

Клинический пример 1

Больной М. болен с 15 лет, когда поставлен диагноз «Острый лимфобластный лейкоз, Т-3 иммуновариант». Начата терапия по протоколу MB-2008 ImRG (промежуточная группа риска), не вышел в ремиссию на 15-й и 36-й дни, переведен на протокол ALL-MB2015, ремиссия достигнута после второго блока. Через 3 месяца диагностирован первый изолированный костно-мозговой рецидив. Проведены блоки HR9, HR1, зарегистрирована 2-я клинико-гематологическая ремиссия (MRD-позитивная). Следующим этапом выполнена аллогенная ТГСК от гаплоидентичного донора (мамы), кондиционирование включало в себя ТОТ 12 Гр, флударабин 150 мг/м², вепезид 60 мг/кг, ритуксимаб 200 мг, профилактика РТПХ – ТСРальфа-бета деплеция трансплантата, введение бортезомиба, тоцилизумаба по схеме. На +30, 60, 90, 120, 365 сутки подтверждена полная ремиссия, полный донорский химеризм. С +17 дня отмечено развитие острой РТПХ с прогрессией до IV стадии с поражением кожи (эпидермолиз), кишечника (гемоколит), печени, получал комбинированную иммуносупрессивную терапию (глюкокортикостероиды, этанерцепт, такролимус, алемтузумаб, мезенхимальные стволовые клетки) с положительным эффектом. Однако в дальнейшем отмечалось развитие хронической РТПХ с поражением кожи и её придатков. Параллельно у пациента выявлено течение ЦМВ-инфекции с прогрессией в ЦМВ-болезнь с вовлечением ЦНС (энцефалит), получал фоскарнет и ганцикловир с постепенным разрешением процесса. Через 1 год 4 месяца от момента аллогенной ТГСК отмечалось развитие иммунной цитопении, аутоиммунной гемолитической анемии, получал ритуксимаб, высокие дозы ВВИГ, пульс-терапию метилпреднизолоном, введения циклофосфамида, далее длительно терапию микофенолата мофетиллом, преднизолоном (на протяжении 6 месяцев). У мальчика выявлены множественные побочные эффекты иммуносупрессивной терапии – полинейромиопатия, синдром Иценко-Кушинга, вторичная

кардиомиопатия, остеопороз, асептические некрозы костей, проводилась длительная реабилитация.

При исследовании функции лёгких до ТГСК у данного пациента показатели всех диагностических методов находились в границах нормальных значений. К 30 суткам после ТГСК при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки появились ранее отсутствующие признаки инфекционных нарушений, отмечалось течение тяжёлого осложнения в виде острой РТПХ IV ст. По данным спирометрии, зарегистрировано уменьшение ФЖЕЛ на 34%, ОФВ₁ на 37% с лёгким снижением диффузионной способности лёгких. Также выявлено снижение ЭРДМ при выполнении манёвра МВЛ на фоне развития периферической полинейропатии. В связи с тяжестью состояния пациента исследования ФВД через 60 и 90 суток после ТГСК были пропущены. К 6 месяцам наблюдения на фоне проводимой терапии признаки воспалительных лёгочных нарушений нивелированы, однако зарегистрированы дальнейшее снижение ФЖЕЛ ещё на 12% и тенденция к уменьшению ДСЛ (вероятно, на фоне течения хронической РТПХ). Через год наблюдения на фоне отсутствия клинических и инструментальных признаков воспалительных изменений отмечена неоднозначная динамика с увеличением ФЖЕЛ на 14% на фоне появления признаков вентиляционных нарушений по обструктивному типу. Зарегистрировано дальнейшее ухудшение ДСЛ, по сравнению с предтрансплантационным исследованием этот показатель снизился на 40%. Через 2 года наблюдения прирост ФЖЕЛ составил 12,5%, однако не произошло её увеличения до исходных значений. Сохранялось снижение этого показателя на 20% по сравнению с исследованием до ТГСК. Диффузионная способность лёгких была умеренно снижена, по сравнению с исходным исследованием она ухудшилась на 48%. Результаты исследования вентиляционной функции, диффузионной способности лёгких и эффективности работы дыхательной мускулатуры пациента М. представлены в Таблице 72.

Таблица 72 - Результаты комплексного исследования ФВД у пациента с ОЛЛ после аллогенной ТГСК

Показатель	До ТГСК	30 суток	6 месяцев	1 год после ТГСК	2 года после ТГСК
Спирометрия, данные представлены в % к должному значению					
ФЖЕЛ, л	132,6	98,5	86,8	100,3	112,8
ОФВ ₁ , л	134,1	97,6	89,6	92,5	126,6
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	83,56	81,83	85,17	76,23	92,73
ПСВ, л/с	100,9	102,9	107,3	95,7	102,1
МОС25%, л/с	115,1	115	121,1	110,4	116,7
МОС50%, л/с	141,5	102	97	114,3	145,6
МОС75%, л/с	113,3	61,8	63,7	28,9	167,2
СОС25-75%, л/с	128,8	85,9	86,5	69,7	147,2
Импульсная осциллометрия, данные представлены в % к должному значению					
Zrs, kPa/l/s	79,48	70,73	103,57	86,73	118,05
R5 Hz, kPa/l/s	80,47	70,84	101,29	86,97	117,34
R20 Hz, kPa/l/s	76,17	76,17	101,93	71,45	112,46
RF, 1/s	8,87	9,33	8,5	7,88	7,22
X5 Hz, kPa/l/s	64,95	70,76	137,82	75,93	107,46
Delta X5Hz	0,03	0,03	0,03	0,02	0,001
Эффективность работы дыхательных мышц, в % к должному значению					
P0,1, kPa	83,3	83,3	70	86,8	100
P0,1 max, kPa	74,6	40	72,98	82,3	88,93
Диффузионная способность лёгких, в % к должному значению					
DLCOc, mmol/min/kPa	99,5	75,6	68,7	59,9	57,9
DLCOc/Va, mmol/min/kPa/L	81,55	79,17	76,79	63,47	50,89

В связи с множеством тяжёлых осложнений аллогенной ТГСК паттерн ФВД был изменен по сравнению с начальными данными, не восстановился до прежних параметров. Однако несмотря на течение острой и хронической РТПХ, не отмечено прогрессирующего развития вентиляционных нарушений и обструктивного синдрома (на фоне своевременной терапии).

Клинический пример 2

Пациентка М. 16 лет заболела в возрасте 17 лет, когда был поставлен диагноз «Острый миелобластный лейкоз, M0-иммуновариант, t(6;11), высокая группа риска». Получала специфическую терапию по протоколу ОМЛ-ММ-2006, полная ремиссия достигнута после I консолидации. Фаза консолидации

осложнилась появлением множественных очагов в лёгких, вероятно, инфекционного генеза, проводили комплексную противомикробную терапию. Аллогенная ТГСК выполнена от родственного совместимого донора (сестры). В состав кондиционирования входили тресульфат 42 г/м^2 , флударабин 150 мг/м^2 , мелфалан 140 мг/м^2 , профилактику РТПХ проводили циклоспорином и микофенолата мофетилем. В раннем посттрансплантационном периоде отмечалось развитие острой РТПХ II стадии с преимущественным поражением ЖКТ. Доминирующей проблемой на сроке 3 месяцев после ТГСК было течение пансинусита, потребовавшее проведения полипотомии носа (операция осложнилась ДВС-синдромом и массивным кровотечением). Поздний посттрансплантационный период протекал без значимых особенностей.

Исследование функции лёгких у данной пациентки до ТГСК показало, что вентиляционных нарушений, по данным спирометрии, не было выявлено. В результате исследования импульсной осциллометрии зарегистрированы признаки повышения бронхиального сопротивления в малых дыхательных путях, также выявлено умеренное снижение показателя диффузионной способности на фоне отсутствия признаков инфекционного поражения лёгких. Эффективность работы дыхательной мускулатуры в покое и при выполнении маневра МВЛ была удовлетворительная.

В течение всего дальнейшего периода наблюдения отмечены колебания показателей спирометрии и ЭРДМ, которые не выходили за границы нормальных значений и значимо не отличались от предтрансплантационных параметров.

На этом фоне динамика данных ИОМ и ДСЛ имела иную тенденцию: нивелирование исходных нарушений диффузионной способности лёгких произошло лишь в двум годам мониторинга ФВД, при этом выявленные до ТГСК изменения импульсной осциллометрии носили стойкий характер с их значимым нарастанием к двум годам наблюдения. Стоит отметить, что признаков инфекционного лёгочного поражения не было зарегистрировано во время катamnестического обследования.

Результаты исследования вентиляционной функции, диффузионной способности лёгких и эффективности работы дыхательной мускулатуры пациентки М. представлены в Таблице 73.

Таблица 73 - Результаты комплексного исследования ФВД у пациентки с ОМЛ после аллогенной ТГСК

Показатель	До ТГСК	30 суток после ТГСК	90 суток после ТГСК	6 месяцев после ТГСК	1 год после ТГСК	2 года после ТГСК
Спирометрия, данные представлены в % к должному значению						
ФЖЕЛ, л	102,1	96,2	106,5	109,9	112	117,2
ОФВ ₁ , л	104,5	96,1	109,7	104,2	109,4	113,8
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	89,5	87,36	90,13	82,95	85,45	85,02
ПСВ, л/с	102,1	89,1	106,3	89,7	125,7	132,7
МОС25%, л/с	119,1	98,8	108,1	89,7	132,8	148,3
МОС50%, л/с	113,7	95,8	105,5	88,8	114,7	103
МОС75%, л/с	118,9	102,1	111,9	90,8	85,1	92
СОС25-75%, л/с	115,7	96,2	105,5	88,4	102,3	103,7
Импульсная осциллометрия, данные представлены в % к должному значению						
Zrs, kPa/l/s	115,25	100,4	107,8	98,66	112,9	130
R5 Hz, kPa/l/s	112,34	97,22	105,7	94,89	109,5	126,8
R20 Hz, kPa/l/s	137,45	137,5	129,6	122,3	136,4	153
RF, 1/s	9,05	7,79	8,32	8,36	9,19	9,25
X5 Hz, kPa/l/s	540,4	525,5	446,4	489,7	574,8	706,9
Delta X5Hz	0,06	0,02	0,04	0,07	0,02	0,09
Эффективность работы дыхательных мышц, в % к должному значению						
P0,1, kPa	108,1	75	100	145,5	127,3	83,33
P0,1 max, kPa	92,4	76,8	1,83	70,9	83,9	90,2
Диффузионная способность лёгких, в % к должному значению						
DLCOc, mmol/min/kPa	60,2	75,2	74,6	77,2	79	84,6
DLCOc/Va, mmol/min/kPa/L	71,07	88,05	78,9	87,97	91,82	96,23

Клинический пример 3

Больной Р. болен с 12 лет, когда установлен диагноз «Приобретенная идиопатическая апластическая анемия, сверхтяжелая форма». Получил аллогенную ТГСК от совместимого родственного донора (сестры). Кондиционирование было стандартным и включало в себя циклофосфамид 100 мг/кг, флударабин 100 мг/м², АТГАМ 100 мг/кг, профилактику РТПХ проводили циклоспорином и микофенолата мофетиллом. Из ранних осложнений

отмечена острая РТПХ I стадии с поражением кожи 2 степени, верхних отделов ЖКТ, эозинофилией. Получал курс глюкокортикостероидов с эффектом. Признаков хронической РТПХ не отмечено.

Комплексное исследование ФВД у данного пациента не выявило нарушений со стороны вентиляционной функции и диффузионной способности лёгких до проведения ТГСК. Изолированное снижение ЭРДМ при нагрузке могло быть обусловлено тяжёлым соматическим состоянием ребёнка. На фоне проявления признаков инфекционного (грибкового) поражения лёгких к 30 суткам контроля отмечено лёгкое снижение параметра ДСЛ при отсутствии значимых отрицательных изменений, по данным спирометрии, ИОМ и ЭРДМ. При последующих обследованиях нарушений вентиляционной функция и диффузионной способности лёгких не выявлено (Таблица 74).

Таблица 74 - Результаты комплексного исследования ФВД у пациента с ПИАА после аллогенной ТГСК

Показатель	До ТГСК	30 суток после ТГСК	90 суток после ТГСК	6 месяце в после ТГСК	1 год после ТГСК	2 года после ТГСК
Спирометрия, данные представлены в % к должному значению						
ФЖЕЛ, l	95,4	88,8	104	96,7	94,6	99,1
ОФВ ₁ , l	99	89,4	103	99,7	99,1	107
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	86,7	84,2	83,2	86,1	87,4	90
ПСВ, l/s	113	101	118	78	105	126
МОС25%, l/s	111	107	112	86,5	117	132
МОС50%, l/s	92,3	88,8	88,4	109	101	120
МОС75%, l/s	72,2	54,5	63,2	77,1	76,9	100
СОС25-75%, l/s	89,8	79,5	86,8	97,8	96,3	118
Импульсная осциллометрия, данные представлены в % к должному значению						
Zrs, kPa/l/s	69,8	69,2	69,2	77,4	69,1	87,6
R5 Hz, kPa/l/s	66,5	68,8	69,7	76,6	66,1	86,7
R20 Hz, kPa/l/s	75,2	91,5	94,6	94,7	84,5	107
RF, l/s	16	11,8	10,2	15,7	15	10,7
X5 Hz, kPa/l/s	98,7	76,1	68,8	88,2	94,3	101
Delta X5Hz	0,001	0,04	0,07	0,02	0,01	0,001
Эффективность работы дыхательных мышц, в % к должному значению						
P0,1, kPa	73,7	84,2	55	94,7	55,6	53,3
P0,1 max, kPa	58,3	78,6	79,5	57,5	79	138
Диффузионная способность лёгких, в % к должному значению						
DLCOc, mmol/min/kPa	108	80,9	82,3	94,4	87,4	98,2
DLCOc/Va, mmol/min/kPa/l	117,6	80,83	84,5	98,95	100	106,1

Клинический пример 4 (неинфекционное поражение лёгких – идиопатическая интерстициальная пневмония)

Пациент Л. заболел в 16 лет, когда был поставлен диагноз «Приобретённая идиопатическая апластическая анемия, сверхтяжёлая форма». В связи с отсутствием у ребёнка родственного совместимого донора начата специфическая иммуносупрессивная терапия. После 2 курса АТГ отмечено течение инфекционных осложнений (стоматит, двусторонняя полисегментарная пневмония, Herpes labialis), которые разрешились на фоне антимикробной и противовирусной терапии. На 108 сутки от начала второго курса АТГ в комбинации с циклоспорином установлено рефрактерное течение заболевания, в связи с чем запланировано проведение аллогенной ТГСК от родственного гаплоидентичного донора (мамы). Кондиционирование включало ТОТ 4 Гр, флударабин 150 мг/м², циклофосфамид 150 мг/кг, АТГАМ 100 мг/кг, ритуксимаб 200 мг. Профилактика РТПХ состояла из циклофосфамида 25 мг/кг/сут (на дни +3, 4), абатацепта 10 мг/кг (+5, 12, 21, 28), введения бортезомиба 1,3 мг/м², с +5 – циклоспорин перорально. В раннем посттрансплантационном периоде развился септический шок, разрешившийся на фоне противомикробной терапии. Отмечены кишечные проявления острой РТПХ III стадии с поражением ЖКТ 3 степени. Через месяц после проведения ТГСК появились жалобы на затрудненное дыхание. По результатам компьютерной томограммы органов грудной клетки диагностированы интерстициальная пневмония, минимальный гидроторакс и гидроперикард. Состояние расценено как идиопатическая интерстициальная пневмония, проведена ИСТ системными и местными ГКС, руксолитинибом, этанерцептом, на фоне чего достигнута положительная динамика. Однако в дальнейшем сохранялась продолженная отрицательная динамика, по данным функционального исследования внешнего дыхания, без ухудшения клинических проявлений. Проводилась редукция суточной дозы ГКС (учитывая системные побочные эффекты) с последующей полной отменой.

Через 1 год 4 месяца диагностировано течение инфекции COVID-19, проводилась терапия ремдесевиром. На этом фоне сохранялось течение вирусной пневмонии без динамики рентгенологической картины; клинических проявлений не было. Выполнено введение тиксагевимаба с выраженным положительным ответом, по данным КТ органов грудной клетки. Длительно сохранялся синдром интерстициальной пневмонии, требовавший пролонгированной иммуносупрессивной терапии (руксолитиниб, ингаляции с будесонидом). У пациента также отмечалась тяжёлая белково-энергетическая недостаточность, пролонгированный вторичный иммунодефицит.

Исследование функции лёгких у данного пациента до ТГСК показало, что спирометрические изменения и нарушение диффузионной способности отсутствовали. В результате исследования импульсной осциллометрии зарегистрировано повышение показателя резистанса. Через один месяц наблюдения на фоне появления клинических признаков идиопатической интерстициальной пневмонии отмечена выраженная отрицательная динамика со стороны спирометрии в виде значительно выраженного снижения ФЖЕЛ и появления обструктивных нарушений, а также со стороны импульсной осциллометрии в виде повышения показателей резистанса и реактанса. В связи с тяжестью состояния ребёнка исследования ЭРДМ и ДСЛ не были проведены. К 60 и 90 суткам на фоне проведенного лечения зарегистрировано восстановление до границ нормы спирометрических показателей, однако сохранялись признаки повышения общего бронхиального сопротивления, по данным ИОМ. Также отмечено ухудшение диффузионной способности лёгких. Эффективность работы дыхательных мышц при нагрузке была повышенной, вероятно, компенсаторно на фоне сохраняющихся вентиляционных нарушений и сниженной ДСЛ. Через 6 месяцев от момента ТГСК параметры ФВД были в границах нормы, однако на фоне течения COVID-19 снова зарегистрировано значимое повышение общего бронхиального сопротивления, по данным ИОМ. При этом показатели спирометрии оставались в границах нормы. В отношении ДСЛ изменений не было выявлено. Через 2 года после ТГСК основные

изменения параметров ФВД были отражены в сохраняющемся повышении резистанса и реактанса импульсной осциллометрии, тенденции к умеренному (ранее – лёгкое) снижению диффузионной способности лёгких. Динамика показателей спирометрии была менее демонстративной, однако отмечено снижение ФЖЕЛ и ОФВ₁ на 27% и 25%, соответственно, от предтрансплантационных значений.

Результаты исследования вентиляционной функции, диффузионной способности лёгких и эффективности работы дыхательной мускулатуры пациента М. представлены в Таблице 75.

Таблица 75 - Результаты комплексного исследования ФВД у пациента с неинфекционным поражением лёгких после аллогенной ТГСК

Показатель	До ТГСК	30 суток после ТГСК	60 суток после ТГСК	90 суток после ТГСК	6 месяце в после ТГСК	1 год после ТГСК	2 года после ТГСК
Спирометрия, данные представлены в % к должному значению							
ФЖЕЛ, л	112,2	61,2	100,1	102,9	91,3	89,9	99,1
ОФВ ₁ , л	110,7	61,6	101	98,1	93,4	94,8	107
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	81,45	83,16	83,27	78,72	84,46	87,11	90
ПСВ, л/с	117,7	90,6	115,9	111,5	90,9	91,4	126
МОС25%, л/с	117,4	88,5	111,8	115,7	101,1	103,5	132
МОС50%, л/с	91,8	61,2	89,4	78,7	87,6	98,3	120
МОС75%, л/с	86,8	42,2	76,1	62,7	75,6	94,9	100
СОС25-75%, л/с	92,5	56,1	87,5	76,3	84,9	95,3	118
Импульсная осциллометрия, данные представлены в % к должному значению							
Zrs, kPa/l/s	136,93	189,94	145,38	142,05	116,75	280,2	249,48
R5 Hz, kPa/l/s	136,72	181,56	143,32	141,11	115,84	276,35	246,15
R20 Hz, kPa/l/s	149,34	165,4	145,31	156,78	136,74	217,75	196,04
RF, 1/s	8,09	13,51	9,14	7,84	7,71	8,74	8,12
X5 Hz, kPa/l/s	131,53	234,71	174,65	151,19	126,85	217,75	260,16
Delta X5Hz	0,001	0,07	0,04	7,84	0,01	0,05	0,05
Эффективность работы дыхательных мышц, в % к должному значению							
P0,1, kPa	100	-	109,09	58,33	100	109,09	136,36
P0,1 max, kPa	138,62	-	169,44	179,88	146,1	116,7	126,97
Диффузионная способность лёгких, в % к должному значению							
DLCOc, mmol/min/kPa	106,8	-	61,1	62,9	-	55,6	49,6
DLCOc/Va, mmol/min/kPa/l	102,42	-	64,85	65,45	-	62,65	60,24

Клинический пример 5 (неинфекционное поражение лёгких – обструктивный бронхолит)

Пациентке К. в результате экстренной госпитализации из-за тяжёлого анемического синдрома в 16 лет поставлен диагноз «Острый миелоидный лейкоз, М2 вариант по FAB. ЦНС-1. Высокий риск. Первый острый период». Получила первую фазу индукционной терапии по протоколу ОМЛ-ММ-2006. В контрольной миелограмме на 14 день индукции отмечена редукция бластоза до 7,2-7,6%. После блока НАМ констатирована первая клинико-гематологическая ремиссия. После консолидации I запланировано проведение аллогенной ТГСК от родственного совместимого донора (брата). Кондиционирование включало мелфалан 140 мг/м², флударабин 150 мг/м², треосульфат 42 г/м². Профилактика РТПХ состояла из циклоспорина с -1 дня, микофенолата мофетила с +1 дня. В раннем посттрансплантационном периоде развилась ЦМВ-виремия с положительной динамикой на фоне противовирусной терапии. Отмечены проявления острой РТПХ IV стадии с поражением кожи, ЖКТ. По этому поводу длительно получала иммуносупрессивную терапию циклоспорином А с переходом на такролимус, микофенолата мофетилем, ГКС, этанерцептом, буденофальком, месалазином. Через 1 год от момента ТГСК, по результатам компьютерной томограммы органов грудной клетки, выявлены признаки двустороннего бронхолита, в связи с чем назначены монтелукаст, будесонид в ингаляциях, достигнута стабилизация состояния.

У данной пациентки до ТГСК отсутствовали вентиляционные нарушения, показатель диффузионной способности был в границах нормы. По тяжести состояния девочка пропустила контрольные исследования через 30, 60 и 90 суток после трансплантации. Через полгода контроля данные ФВД были в границах нормы, вентиляционных нарушений не зарегистрировано, однако выявлено снижение скоростных и объёмных показателей, по данным спирометрии. Через один год наблюдения на фоне появления клинических признаков бронхолита отмечена выраженная отрицательная динамика со стороны спирометрии в виде значительно выраженного генерализованного нарушения бронхиальной проходимости и признаков повышения общего

бронхиального сопротивления при исследовании импульсной осциллометрии. Также отмечено снижение ДСЛ. Показатели ЭРДМ находились в границах нормы. На фоне проведения ГАМ-терапии в последующих контрольных исследованиях через два года после ТГСК сохранялись значительно выраженные генерализованные нарушения бронхиальной проходимости с положительной динамикой в виде увеличения ФЖЕЛ. По данным ИОМ, признаки повышения бронхиального сопротивления сохранялись на уровне малых дыхательных путей, что также было расценено как небольшие положительные изменения. Показатель диффузионной способности лёгких восстановился до нормальных значений.

Результаты исследования вентиляционной функции, диффузионной способности лёгких и эффективности работы дыхательной мускулатуры пациентки К. представлены в Таблице 76.

Таблица 76 - Результаты комплексного исследования ФВД у пациентки К. с неинфекционным поражением лёгких после аллогенной ТГСК

Показатель	До ТГСК	6 месяцев после ТГСК	1 год после ТГСК	2 года после ТГСК
Спирометрия, данные представлены в % к должному значению				
ФЖЕЛ, л	112	82,6	66	89,7
ОФВ ₁ , л	120	87,5	34,8	52,9
ФЖЕЛ/ОФВ ₁	91,74	90,59	45,12	50,45
ПСВ, л/с	84,7	74,6	39,7	78,6
МОС25%, л/с	94,4	67,2	16,9	29,5
МОС50%, л/с	108,3	74,7	10,1	16,8
МОС75%, л/с	103,6	82,1	9,8	13,5
СОС25-75%, л/с	109,1	76,9	9,8	16
Импульсная осциллометрия, данные представлены в % к должному значению				
Zrs, kPa/l/s	97,96	119,89	145,5	105,31
R5 Hz, kPa/l/s	100,49	122,15	129,29	95,01
R20 Hz, kPa/l/s	126,51	143,25	112,79	90,5
RF, л/с	16,66	16,3	24	17,88
X5 Hz, kPa/l/s	65,58	102,16	266,46	182,91
Delta X5Hz	0,07	0,001	0,28	0,13
Эффективность работы дыхательных мышц, в % к должному значению				
P0,1, kPa	121,05	73,68	136,8	-
P0,1 max, kPa	81,2	80	87,63	-
Диффузионная способность лёгких, в % к должному значению				
DLCOc, mmol/min/kPa	82,1	-	68,1	65,7
DLCOc/Va, mmol/min/kPa/l	75,14	-	76,24	73,18

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Цель данного исследования заключалась в исследовании функции внешнего дыхания у детей с гематологическими заболеваниями после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с помощью расширенного применения методов функциональной диагностики. В задачи исследования вошли оценка ФВД методами спирометрии, импульсной осциллометрии, исследования эффективности работы дыхательных мышц и диффузионной способности лёгких до и на различных сроках после алло-ТГСК, определение взаимосвязи между данными ФВД и дальнейшим развитием неинфекционных поражений лёгких, выделение факторов риска развития нарушений ФВД, использование данных функциональной диагностики внешнего дыхания для раннего выявления поражения нижних дыхательных путей, проведение анализа структуры изменений ФВД у пациентов с острыми лейкозами и ПИАА.

Проведённый анализ показал, что у пациентов до 10 лет показатель спирометрии СОС 25-75% был значимо ниже во все контрольные точки наблюдения, и отмечено его прогрессирующее ухудшение через один год от момента ТГСК. Особенностью результатов ИОМ у детей старше 10 лет явилось устойчивое повышение бронхиального сопротивления с максимумом изменений к 6 месяцам наблюдения при сравнении с пациентами более младшего возраста. Это может быть обусловлено большей склонностью к снижению эластических свойств дыхательных путей у детей старшей группы в ответ на проведённое лечение. Различия полученных результатов вентиляционной функции лёгких, по данным спирометрии и ИОМ, у детей разных возрастных групп подчеркивают важность применения комплексного подхода к оценке дыхательной функции.

Другим подходом к поиску закономерностей изменений функции лёгких стало выявление роли наличия исходных нарушений ФВД на состояние дыхательной системы после алло-ТГСК. В группе детей с вентиляционными

изменениями до ТГСК, по данным спирометрии, не было обнаружено ожидаемой прогрессии выявленных нарушений в посттрансплантационном периоде. При этом результаты импульсной осциллометрии продемонстрировали, что признаки более выраженных нарушений бронхиального сопротивления были отмечены через полгода наблюдения в группе без исходных нарушений. Таким образом, не было выявлено достоверного подтверждения предположению, что наличие вентиляционных нарушений перед ТГСК способствует их дальнейшему ухудшению.

При оценке кумулятивной вероятности развития вентиляционных нарушений и снижения диффузионной способности лёгких отмечено, что максимальный риск ухудшения различных параметров спирометрии, импульсной осциллометрии и ДСЛ был в группе пациентов с ОМЛ, тогда как наиболее низкая вероятность формирования респираторных осложнений отмечена у обследованных с ПИАА. Такая закономерность может быть объяснена дифференцированным подходом к проведению кондиционирования в разных нозологических группах. Так, важным отличием РК детей с ОМЛ является наличие в его составе алкилирующего противоопухолевого препарата мелфалана.

Особенностью динамических изменений показателей спирометрии у детей с ОЛЛ стало наличие обструктивных изменений периферических бронхов у 10% пациентов уже до ТГСК. При дальнейшем наблюдении за пациентами данной группы было отмечено прогрессирование выявленных изменений с увеличением доли нарушений до 22% случаев к третьему месяцу динамического контроля. Также следует отметить, что к 90 суткам было выявлено нарастание степени тяжести обструктивных изменений в виде появления генерализованной обструкции в 13% случаев. Отличием данных спирометрии к 6 месяцам наблюдения стало впервые выявленное снижение ФЖЕЛ у 3% обследованных. В дальнейшем к году контроля отмечено увеличение доли пациентов со снижением ФЖЕЛ до 20%. В то же время доля обструктивных нарушений во все вышеописанные контрольные точки

оставалась стабильной и была зарегистрирована у каждого пятого пациента. Подобная структура изменений соответствовала литературным данным Faraci M. [28].

По нашим данным, при исследовании импульсной осциллометрии у детей с ОЛЛ до ТГСК обструктивные изменения в малых дыхательных путях были выявлены чаще, чем при спирометрии, составив долю 17%. Особенностью изменений этого метода исследования стало то, что уже к месяцу наблюдения в 9% случаев возросла степень ранее выявленных нарушений с признаками повышения общего бронхиального сопротивления, при этом доля выявленных нарушений увеличилась незначительно и достигла 21%. К 3 и 6 месяцам динамического контроля доля и степень повышения бронхиального сопротивления нарастала, составив 29% и 25%, соответственно, а в дальнейшем к году наблюдения уменьшилась до 11%. При этом снизилась и тяжесть нарушений с преобладанием изменений только в малых дыхательных путях. Однако после 2 лет наблюдения отмечено повышение доли вышеописанных изменений у каждого 4 ребенка (25%), что на фоне отсутствия инфекционного процесса в лёгких может быть объяснено снижением эластических свойств ткани бронхов. Обращает на себя внимание более раннее выявление нарушений ИОМ в сравнении с данными спирометрии.

Динамика эффективности работы дыхательной мускулатуры в покое у детей с ОЛЛ характеризовалась отсутствием нарушений до ТГСК и дальнейшим ее повышением через 30 суток наблюдения в 10% случаев, что может быть объяснено нарастанием вентиляционных нарушений, по данным импульсной осциллометрии. При последующих обследованиях в течение года наблюдения доля пациентов со снижением ЭРДМ при спокойном дыхании значимо не менялась и варьировала от 10 до 13%. К 2 годам контроля у всех обследованных детей ЭРДМ в покое была в границах нормы. Снижение показателя $P_{0,1}$ в 3 и 6 месяцев наблюдения зарегистрировано у 7 и 10% детей, соответственно, с дальнейшим уменьшением этой доли до 3% через год после ТГСК. На фоне динамики вентиляционных нарушений это может быть

объяснено как процессами декомпенсации вследствие повышенной работы респираторных мышц, так и токсическим воздействием химиотерапии и кондиционирования.

Изменения ЭРДМ при нагрузке у детей с ОЛЛ имели другие динамические особенности. Так, уже до ТГСК у 18% пациентов было выявлено снижение показателя $P_{0,1}$ мах, что, вероятно, являлось следствием проведенной химиотерапии. Однако у 5% тренированных детей зарегистрировано повышение ЭРДМ, которое сохранялось у этих же пациентов до года посттрансплантационного наблюдения. У остальных обследованных ЭРДМ при выполнении манёвра МВЛ была в границах нормы на 30 сутки. В дальнейшем к 6 месяцам динамического контроля снижение $P_{0,1}$ мах нарастало, достигая 22% обследованных, с последующим снижением этой доли до 9 % через один год. Таким образом, изменения ЭРДМ в течение всего времени наблюдения были более выражены при нагрузке, достигая максимальных нарушений к 6 месяцам контроля.

К особенностям изменений ДСЛ у детей с ОЛЛ можно отнести нарастание доли со снижением $DL_{сос}$ с 15% до ТГСК и до 75% к 6 месяцам наблюдения. В дальнейшем к одному году контроля снижение ДСЛ сохранялось также у $\frac{3}{4}$ пациентов, при этом степень этого снижения нарастала. Полученные результаты совпадали с литературными данными [118], и они могут быть объяснены развитием токсических эффектов после химиолучевой терапии, в частности, субклинического фиброза [27].

Особенностью динамических изменений показателей спирометрии у детей с ОМЛ стало увеличение по сравнению с ОЛЛ доли детей с наличием предтрансплантационных обструктивных изменений периферических бронхов (22%) и более быстрое прогрессирование этих нарушений со снижением ФЖЕЛ в 3% случаев уже к 30 сутками наблюдения. При дальнейшем наблюдении за пациентами данной группы было отмечено последующее нарастание доли вентиляционных нарушений до 38% с генерализованным снижением всех показателей у 10% детей к 6 месяцам от момента ТГСК. К одному году

наблюдения доля детей с нарушениями спирометрии значимо не отличалась от группы с ОЛЛ, составляя 20% случаев, однако у половины из этих пациентов имело место снижение ФЖЕЛ, при этом степень выявленных изменений была тяжелее.

Динамика показателей импульсной осциллометрии у детей с ОМЛ также отличалась более частым, чем при ОЛЛ, наличием предтрансплантационных нарушений (31%) с последующим более быстрым и тяжёлым развитием изменений. Так, уже к 30 суткам отмечены признаки повышения общего бронхиального сопротивления у 11% детей, а общая доля нарушений составила 44%. При дальнейшем контроле выявлено нарастание этой доли с 50% до 100% в период с 6 месяцев до 1 года наблюдения. Аналогично пациентам с ОЛЛ, в группе ОМЛ наблюдали более раннее появление нарушений вентиляционной функции, по данным ИОМ.

Динамика эффективности работы дыхательной мускулатуры в покое у детей с ОМЛ значимо не отличалась от группы детей с ОЛЛ. До ТГСК изменения отсутствовали, варьируя в дальнейшем от 3% до 10% на 30 сутки и далее к году наблюдения. К 2 годам контроля у всех обследованных детей ЭРДМ в покое была в границах нормы.

Изменения ЭРДМ при нагрузке у детей с ОМЛ имели другие динамические особенности. Так, уже до ТГСК у 30% пациентов было выявлено снижение показателя ЭРДМ при нагрузке, что может быть следствием проведенного кондиционирования, так и применением системных глюкокортикостероидов с целью лечения и профилактики РТПХ. Однако у 5% тренированных детей, играющих на духовых музыкальных инструментах и занимающихся спортом, зарегистрировано повышение ЭРДМ, которое сохранялось у этих же пациентов весь период наблюдения. К 30, 90 суткам и 6 месяцам контроля доля детей со снижением $P_{0.1}$ мах изменялась с 20% до 15% и 12%, соответственно. Также в полгода наблюдения у 8% детей ЭРДМ была повышена. Однако к двум годам контроля нарушений ЭРДМ не было выявлено. Таким образом, изменения ЭРДМ в течение всего времени

наблюдения были более выражены при нагрузке, достигая максимальных нарушений к 6 месяцам контроля, что соответствовало периоду с наибольшими вентиляционными нарушениями функции лёгких.

К специфике изменений ДСЛ у детей с ОМЛ можно отнести значительную долю обследованных со сниженным параметром DL_{сос} уже до ТГСК (42%), которая увеличивалась в два раза к 30 суткам наблюдения, достигая 80%. При дальнейших исследованиях через 6 месяцев и 1 год наблюдения эта доля несколько снижалась до 75%. Данные изменения могут быть объяснены токсическим воздействием ЛТ и химиотерапии, они меньше связаны с инфекционными нарушениями в лёгких.

Динамические изменения показателей спирометрии у детей с ПИАА характеризовались наличием обструктивных изменений периферических бронхов у 6% пациентов до ТГСК. При дальнейшем наблюдении за пациентами данной группы было отмечено прогрессирование выявленных изменений с появлением признаков повышения общего бронхиального сопротивления и увеличением доли нарушений до 50% случаев к 90 суткам динамического контроля, что могло совпадать с развитием инфекционных лёгочных осложнений. К году доля обструктивных нарушений снизилась до 17%, также у 5% детей выявлено изолированное снижение ФЖЕЛ, что может свидетельствовать о наличии стойких нарушений дыхательной системы.

Динамика эффективности работы дыхательной мускулатуры в покое у детей с ПИАА характеризовалась наличием нарушений на 30 сутки и в 6 месяцев после ТГСК на фоне приёма системных глюкокортикостероидов, составляя долю 3% и 5%, соответственно. В остальные контрольные точки функциональное состояние дыхательной мускулатуры было удовлетворительным.

Показатели ЭРДМ при нагрузке у детей с ПИАА уже до ТГСК были снижены у 20% пациентов, что, вероятно, стало следствием проведенной химиотерапии и приёма ГСК [132]. Однако у 15% детей к 90 суткам зарегистрировано повышение ЭРДМ, которое сохранялось к году наблюдения

только у 3-5% пациентов. В то же время замечено увеличение доли детей со снижением ЭРДМ при нагрузке с 30% в 30 суток до 38% к 6 месяцам наблюдения на фоне приёма системных ГКС по поводу лечения РТПХ различных органов. В один год контроля зарегистрирована положительная динамика со снижением доли выявленных нарушений показателя $P_{0,1}$ max до 14%.

Обращало на себя внимание, что у пациентов с ПИАА показатель ДСЛ был снижен у 44% обследованных уже до ТГСК, а к 30 суткам наблюдения эта группа возросла до 90%. В дальнейшем доля обследованных со сниженной ДСЛ снижалась, составляя 60% к году. Таким образом, данные изменения через 12 месяцев наблюдения не были обратимыми.

К другой важной особенности изменений показателей ФВД у детей с острыми лейкозами и ПИАА можно отнести достоверные различия параметров в зависимости от пола. Так, у мальчиков в структуре изменений вентиляционной функции лёгких преобладали нарушения по обструктивному типу. В то же время у девочек чаще регистрировали снижение диффузионной способности лёгких.

В результате комплексного исследования ФВД у вышеописанных групп пациентов не выявлено достоверных различий показателей в зависимости от HLA-совместимости донора и реципиента.

В группе детей с подтверждённой РТПХ вентиляционные нарушения были выявлены в 89% случаев с помощью различных функциональных методов исследования. Причём у более чем половины данных пациентов изменения зарегистрированы до клинических проявлений иммунного лёгочного поражения. Обращало на себя внимание, что большую часть пациентов этой группы составляли мальчики, которым была проведена ТГСК от доноров женского пола.

Таким образом, результатом проведённой работы стало выявление большей частоты и тяжести вентиляционных нарушений, диффузионной способности лёгких и различных нарушений функционального состояния респираторных мышц у детей с ОМЛ как уже до ТГСК, так и в процессе

длительного катамнестического наблюдения. Обращает на себя внимание стойкий характер выявленных нарушений в течение всего наблюдения по всем используемым методам функциональной диагностики.

В отличие от группы ОМЛ, у детей с ОЛЛ и ПИАА различные нарушения были выявлены реже. В отношении доли вентиляционных нарушений через 1 год наблюдения показатели последних двух групп были схожи, однако у пациентов с ОЛЛ они имели несколько более выраженный характер. Другим отличием является разнонаправленная динамика нарушений ДСЛ у обследованных с ОЛЛ и ПИАА с максимумом изменений к 1 году наблюдения в первой группе и постепенным значимым снижением этих изменений через год катамнестического контроля на фоне исходно высоких нарушений ДСЛ во второй группе. Выявленные в нашей работе нарушения у детей с ОЛЛ и ПИАА были схожи с полученными результатами, описанными в работах Р. Quigley [95] и S. Pavletic [89].

Полученные результаты комплексного исследования функции внешнего дыхания позволяют определить группы риска развития функционального лёгочного поражения после алло-ТГСК. К ним можно отнести диагноз ОМЛ, мужской пол для развития вентиляционных изменений, женский пол для нарушения диффузионной способности, наличие хронической РТПХ, алло-ТГСК от доноров женского пола реципиентам мужского пола.

Малое количество наблюдений через два года от момента алло-ТГСК не позволило провести подробный анализ изменений по стороны различных функциональных методов исследования дыхательной системы в зависимости от диагноза обследованных пациентов. Однако было выявлено достоверное ($p < 0,05$) ухудшение объёмных показателей спирометрии, нарастание обструктивных нарушений, по данным импульсной осциллометрии, и снижения диффузионной способности лёгких у всех обследованных в данный период детей. Выявленные нарушения указывают на важность длительного наблюдения на пациентами после аллогенной ТГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно считать доказанным, что исследование функции внешнего дыхания имеет важное значение для комплексной оценки состояния респираторной системы у детей в течение длительного периода наблюдения после аллогенной ТГСК. Установлена более высокая частота нарушений вентиляционной функции и диффузионной способности лёгких у пациентов с острыми лейкозами. На основании проведенного исследования показана необратимость изменений основных параметров ФВД у детей с острым миелобластным лейкозом. Также комплексное исследование функционального состояния лёгких в части случаев раньше других методов диагностики позволяет выявить формирование РТПХ лёгких и повести своевременную коррекцию терапии.

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 лёгких, 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 лёгких. 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 лёгочные 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 лёгочного 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 ОЛ 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 альвеоло-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 её окончания.

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 лёгких

ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких

ИМТ - индекс массы тела

ИОМ – импульсная осциллометрия

ИСТ – интенсивная комбинированная иммуносупрессивная терапия

КВ – кумулятивная вероятность

КТ – компьютерная томография

ЛТ – лучевая терапия

МВЛ – максимальная вентиляция лёгких

МДС – миелодиспластический синдром

МОБ – минимальная остаточная болезнь

МОС 25% - минутная объёмная скорость на участке кривой поток-объём форсированного выдоха 25%

МОС 50% - минутная объёмная скорость на участке кривой поток-объём форсированного выдоха 50%

МОС 75% - минутная объёмная скорость на участке кривой поток-объём форсированного выдоха 75%

ОВ – общая выживаемость

ОД – окклюзионное давление

ООЛ – остаточный объём лёгких

ОЛЛ - острый лимфобластный лейкоз

ОМЛ - острый миелоидный лейкоз

- ОФВ₁ – объём форсированного выдоха за 1 секунду
- ПАА – приобретённая апластическая анемия
- ПИАА – приобретённая идиопатическая апластическая анемия
- ПСВ - пиковая скорость выдоха
- РДС – респираторный дистресс-синдром
- РК – режимы кондиционирования
- РТПХ - реакция «трансплантат против хозяина»
- СОС 25-75% - средняя объёмная скорость на участке кривой поток-объём форсированного выдоха между 25% и 75%
- ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- ТМА – тромботическая микроангиопатия
- ТОТ (ТВИ) – тотальное облучение тела
- ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии
- ФВД – функция внешнего дыхания
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких
- ФНО-α - 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
- cGHVD – хроническая реакция «трансплантат против хозяина»
- СОР - криптогенная организуемая пневмония
- DL_{co} – показатель диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода
- DL_{сос} – показатель диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода, скорректированный по уровню гемоглобина крови
- DL_{co}/Va – коэффициент диффузии

FEF 25-75% - средняя объёмная скорость на участке кривой поток-объём форсированного выдоха между 25% и 75%

Fres – резонансная частота

IPS – синдром идиопатической пневмонии

kPa - 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 – объём альвеолярной вентиляции

Zrs - общее сопротивление дыхательных путей

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Afanasyev, B. Conditioning regimens for allogeneic (allo)-SCT. / B. Afanasyev // Hematology Tutorial in Bone Marrow Transplantation. -2013. Pp 9-13.
 2. Aguilar-Guisado M., Jiménez-Jambrina M., Espigado I., et al. Pneumonia in allogeneic stem cell transplantation recipients: A multicenter prospective study. Clin Transplantat. 2011; 25(6): E629–38. DOI: 10.1111/j.1399-0012.2011.01495.x.
 3. Alqahtany, F.S. Idiopathic Aplastic Anemia in Children and Adults: Diagnosis, Treatments, and Management. / Alqahtany Fatmah S. // Curr Pharm Biotechnol.- 2020.-21(13).-P.1282-1288.doi: .2174/1389201021666191210141426.
 4. Anfessa, B. Bronchiolitis obliterans and other late onset non-infectious pulmonary complications in hematopoietic stem cell transplantation. / Anfessa B., Litzow M.R., Tefferi A. // Bone Marrow Transplant. – 2001. - 28(5). P. 425–34.
 5. Bacigalupo, A. Diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia. / Bacigalupo A, Passweg J // Hematol Oncol Clin North Am. - 2009; 23. P.- 159-170.
 6. Bacigalupo, A. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia: an EBMT analysis / A. Bacigalupo, G. Socie, R.M. Hamladji et. al. // Haematologica. — 2015. — Vol. 100, № 5. — P. 696-702.
 7. Barker, A. F. Obliterative bronchiolitis. / Barker A.F., Bergeron A., Rom W.N., Hertz M.I. // N Engl J Med. – 2014. -370(19). P. 1820–8.
 8. Belov, L. Immunophenotyping of Leukemias Using a Cluster of Differentiation Antibody Microarray / L. Belov et. Al //Cancer Research. – 2001. - Vol.61. – P.4483-4489.
 9. Bennett, J. M. Proposai for the Classification of the Acute Leukaemias FAB GG. / J. M. Bennett. // British Journal of Heamatology. – 1976. – Vol. 33. – P. 451-458.
 10. Bergeron, A. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation. / Bergeron A., Belle A., Chevret S. et al. // Bone Marrow Transplant. – 2007. -39(9). - P. 547–53.11.
- Bertaina, A. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of a β ⁺ T-

and B-cells in children with nonmalignant disorders / A. Bertaina, P. Merli, S. Rutella et al. // *Blood*. — 2014. — Vol. 124, № 5. — P. 822-826.

12. Bourgeily-Harb, G. Randomised controlled trial of transcutaneous electrical muscle stimulation of the lower extremities in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Bourgeily-Harb G., Rochester C. L. // *Thorax*. — 2002 - 57. - P. 1045 – 1049.

13. Bruno, B. The effect of allogeneic bone marrow transplantation on lung function in 80 children in the unified pediatric center. G. Souillet et al. *Eur. Respir. J* .34. 143 – 147 (2004).

14. Campo, E. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon: International agency for research on cancer / E. Campo. — 2008. — 439 p.

15. Cerveri, I. Late pulmonary sequelae after childhood bone marrow transplantation. / Cerveri I., Zoia M.C., Fulgoni P., Corsico A., Casali L., Tinelli C., et al. // *Thorax*. — 1999. — 54. P. 131–5.

16. Chan, C.K. Small-airways disease in recipients of allogeneic bone marrow transplants. An analysis of 11 cases and a review of the literature. / Chan C.K., Hyland R.H., Hutcheon M.A. et al. // *Medicine (Baltimore)*. — 1987. - 66(5). - P. 327–40.

17. Cooper, S.L. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. / Cooper S.L., Brown P.A. // *Pediatric Clinics of North America*. W.B. Saunders. - 2015. - Vol. 62, № 1. - P. 61–73.

18. Creutzig, U. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. / Creutzig U., Heuvel-Elbrink M., Gibson B. et al. // *Blood*. — 2009. - 122(6). — P. 31–35.

19. Creutzig, U. AML Committee of the International BFM Study Group. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. / Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. // *Blood*. — 2012. -120(16). — P. 3187-3205. doi: 10.1182/blood-2012-03-362608.

20. Creutzig, U. The prognostic significance of early treatment response in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of the international study Relapsed

AML 2001/ Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak MN, et al. // *Haematologica*. – 2014. - 99(9). – P. 1472-1478. doi: 10.3324/haematol.2014.104182.

21. Dekhuijzen, PN. Steroid-induced myopathy and its significance to respiratory disease: a known disease rediscovered. / P. N. Dekhuijzen, M. Decramer // *Eur Respir J*. - September 1992. - 5(8) – P. 997-1003.

22. Devillier, R. Unrelated alternative donor transplantation for severe acquired aplastic anemia: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies and the Severe Aplastic Anemia Working Party of EBMT / R. Devillier, J.H. Dalle, A. Kulasekararaj et al. // *Haematologica*. — 2016. — Vol. 101, № 7. — P. 884-890. DOI: 10.3324/haematol .2015.138727

23. DeZern, A. E. Haploidentical Donor Bone Marrow Transplantation for Severe Aplastic Anemia. /DeZern A. E., Brodsky R. A. // *Hematol Oncol Clin North Am*. -2018. -32(4). P. -629-642. doi: 10.1016/j.hoc.2018.04.001.

24. Dudek, A. Z. Brinchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes. / Dudek A.Z., Mahaseth H., DeFor T.E., Weisdorf D.J. // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2003. - 9(10). – P. 657–66.

25. Duncan, C.N. Bronchiolitis obliterans following pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. / Duncan C.N., Buonanno M.R., Barry E.V., Myers K., Peritz D., Lehman L // *Bone Marrow Transplantation*. – 2008. – 41. - P. 971–5.

26. European Group for the Immunological Characterization of Leukemia (EGIL): Proposal for the immunological classification of acute leukemias // *Leukemia*. – 1995. – Vol.9. – P. 1783-1786.

27. Fanfulla, F. Pulmonary complications and respiratory function changes after bone marrow transplantation in children. / Fanfulla F., Locatelli F., Zoia M.C., Giorgiani G., Bonetti F., Spagnolatti L., Cerveri I. // *Eur Respir J*. – 1997. – 10. – P. 2301–6.

28. Faraci, M. Very late nonfatal consequences of fractionated TBI in children undergoing bone marrow transplant. / Faraci M., Barra S., Cohen A. et al. // *Int J Radiation Biol Phys*. – 2005. -63(5). P. 1568–75.

29. Flaminiano, L. E. Respiratory muscle testing. / Flaminiano L. E., Celli B. R. // *Clin Chest Med.* -2001 - 22(4). – P. 661-77. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70059-9
30. Freudenberger, T. D. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants. / Freudenberger T.D., Madtes D.K., Curtis J.R. et al. // *Blood.* – 2003. -102(10). P. 3822–8.
31. Fuchs, E. Late changes in lung function and complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. / Fuchs E., E. Hardak et al. // *Bone Marrow Transplantation.* – 2021 - 56. – P. 1929–1936.
32. Fukuda, T. Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. / Fukuda T., Hackman R.C., Guthrie K.A. et al. // *Blood.* – 2003. -102(8)/ P. 2777–85.
33. Fullmer, J. J. Successful treatment of bronchiolitis obliterans in a bone marrow transplant patient with tumor necrosis factor-alpha blockade. / Fullmer J. J., Fan L.L., Dishop M.K. et al. // *Pediatrics.* -2005. -116(3). – P. 767–70.
34. Gazourian, L. Factors associated with bronchiolitis obliterans syndrome and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. / Gazourian L., Rogers A.J., Ibanga R. et al. // *Am J Hematol.* -2014. - 89(4). - P. 404–9.
35. Ghalie, R. Evaluation of pulmonary complications after bone marrow transplantation: the role of pretransplant pulmonary function tests. / Ghalie R, Szidon JP, Thompson L, Nawas YN, Dolce A, Kaizer H. // *Bone Marrow Transplant.* – 1992. – 10. -P. 359–65.
36. Glucksberg, H. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. / Glucksberg H., Storb R., Fefer A. et al. // *Transplantation.* – 1974. - 18(4). P. 295–304.
37. Crawford, S.W. Predictive value of pulmonary function tests before marrow transplantation. / Crawford SW, Fisher L. // *Chest.* – 1992. – 101. – P. 1257–64.

38. Crawford, S.W. Abnormalities of pulmonary function tests after marrow transplantation predict nonrelapse mortality. / Crawford S.W., Pepe M., Lin D., Benedetti F., Deeg H.J. // *Am J Respir Crit Care Med.* - 1995. – 152. – P. 690–5.
39. Heerema-McKenney, A. Pathology and molecular diagnosis of leukemias and lymphomas. / Heerema-McKenney A., Cleary M., Arber D. // *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins. - 2015. - P.113–130.
40. Guihot, A. Telemetric monitoring of pulmonary function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. / Guihot A., Becquemin M.H., Couderc L.J. et al. // *Transplantation.* – 2007. -83(5). – P. 554–60.
41. Heimpel, H. Aplastic anemia before bone marrow transplantation and antilymphocyte globulin. // *Acta Haematol.* -2000; 103. – P. - 11-15.
42. Hildebrandt, G. C. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: Report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. / Hildebrandt, G. C., Fazekas T., Lawitschka A. et al. // *Bone Marrow Transplantation.* - 2011. - 46(10) - P. 1283-95. DOI: 10.1038/bmt.2011.35
43. Holtan, S. Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update. / Holtan S., Pasquini M., Weisdorf D. // *Blood.* – 2014. - 124(3). – P. 363–73.
44. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse S, Kosary C. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010. Bethesda: National Cancer Institute, 2013 Based on November 2012 SEER data submission posted to the SEER Web site, April 2013.
45. Hunger, S. P. Acute lymphoblastic leukemia in children. / Hunger S. P., Mullighan C. G. // *New England Journal of Medicine.* Massachusetts Medical Society. - 2015. - Vol. 373, № 16. - P. 1541–1552.
46. Im, HJ. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia. / Im HJ, Koh KN, Seo JJ. // *Korean J Pediatr.* - 2015. -58(6). P. -199-205. doi: 10.3345/kjp.2015.58.6.199.

47. Jaffe, E. S. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues / E. S. Jaffe. – Lyon. 2001. – P. 351.
48. Jagasia, M. H. National Institutes of Health Consensus Development Projecton Criteriafor Clinical Trialsin Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. / Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., et al. //Biol Blood Marrow Transplant. -2015. - 21(3). – P. 389–401.
49. Jaksch, P. A prospective interventional study on the use of extracorporeal photopheresis in patients with bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. / Jaksch P., Scheed A., Keplinger M. et al. // J Heart Lung Transplant. – 2012. - 31(9). – P. 950–7.
50. Jin H., Ni X., Deng R., Song Q., Young J., Cassady K., et al. Antibodies from donor B cells perpetuate cutaneous chronic graft-versus-host disease in mice. / Blood 2016; 127 (18): 2249–60.
51. Jung S. The association of lung function changes with outcomes in children with bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. / Jung S, Yoon HM, Yoon J. et al.// Pediatr Pulmonol. 2021 Oct;56 (10):3332-3341. doi: 10.1002/ppul.25617.
52. Kaj Fridh, M. The state of the cardiorespiratory system and physical performance after HSC in children: a systematic review and analysis. / M.Kaj Fridh, C. Simonen et al. // Bone Marrow Transplantation. - 2021. – 56. – P. 2063-2078
53. Kako, S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with aplastic anemia. / Kako Shinichi. // Rinsho Ketsueki. – 2020. -61(9). P. -1388-1394. doi: 10.11406/rinketsu.61.1388.
54. Kaspers, GJ. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. / Kaspers GJ, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. // J Clin Oncol. - 2013. -31(5). – P. 599-607.

55. Kekre, N. Hematopoietic stem cell transplantation donor sources in the 21st century: choosing the ideal donor when a perfect match does not exist. / Kekre N., Antin J. // *Blood*. – 2014. -124(3). – p. 334–343.
56. Khalid, M. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. / Khalid M., Al Saghir A., Saleemi S. et al. // *Eur Respir J*. – 2005. - 25(3). - P. 490–3.
57. Killick, S. B. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia / S.B. Killick, N. Bown, J. Cavenagh et al. // *Br. J. Haematol.* — 2016. — Vol. 172, № 2. — P. 187-207.
58. Lecker, S. H. Muscle protein breakdown and the critical role of the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. / S. H. Lecker, V. Solomon, W. E. Mitch, A. L. Goldberg // *Nutr.* - 1999. - 129(1S Suppl) – P. 227-237.
59. Lee, S. J. Measuring Therapeutic Response in Chronic Graft versus-Host Disease. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. / Lee S. J., Wolff D., Kitko C. // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2015. - 21(6). P 984–99.
60. Lee, H. J. Hb-adjusted DLCO with GLI reference predicts long-term survival after HSCT in children. / Lee, H.J., Kim, K., Kim, S.K. et al. // *Bone Marrow Transplantation.* – 2021. – 56. – P. 1929–1936.
61. Leiper A. D. Non-endocrine late complications of bone marrow transplantation in childhood: part I. *Br J Haematol.* – 2002. - 118(1). – P. 3–22.
62. Locatelli, F. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. / Locatelli F., Schrappe M., Bernando M, Rutella S. // *Blood*. – 2012. -120(14). – P. 2807–16.
63. Lucid, C. E. Extracorporeal photopheresis in patients with refractory bronchiolitis obliterans developing after allo-SCT. / Lucid C.E., Savani B.N., Engelhardt B.G. et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2011. - 46(3). – P. 426–9.

64. Luznik, L. High-dose cyclophosphamide for graft-versus-host disease prevention. / Luznik L., Jones R. J., Fuchs E. J. // *Curr Opin Hematol.* – 2010. - 17(6). P. 493–9.
65. MacDonald K.P. Chronic graft-versus-host disease: biological insights from preclinical and clinical studies/ MacDonald K.P., Hill G.R., Blazar B.R//*Blood* 2017; 129 (1): 13–21.
66. Malard, F. Acute lymphoblastic leukaemia. / Malard Florent, Mohty Mohamad. // *Lancet.* -2020. - 4. - 10230. Pp. -1146-1162. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1.
67. Marras, T. K. Long-term pulmonary function abnormalities and survival after allogeneic marrow transplantation. / Marras T.K., Chan C.K., Lipton J.H. et al. // *Bone Marrow Transplant* 2004. - 33(5). – P. 509–17.
68. Marrota A., Klinnert M. D., Price M. R., Larsen G.L., Liu A.H. Impulse oscillometry provides an effective measure of lung dysfunction in 4-year-old children at risk for persistent asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003;112 (2): 317–322.
69. Marsh, J.C. Hematopoietic growth factors in the treatment of acquired bone marrow failure states. / Marsh JC. // *Semin Hematol.* -2007. -44. P. -138-147.
70. Marsh, J.C. Management of the refractory aplastic anemia patient: what are the options? / J.C. Marsh, A.G. Kulasekararaj // *Blood.* — 2013. — Vol. 122, № 22. — P. 3561-3567.
71. Melstrom, L. G. Mechanisms of skeletal muscle degradation and its therapy in cancer cachexia. / L. G. Melstrom, Jr. K. A. Melstrom, X. Z. Ding, T. E. Adrian // *Histol Histopathol.* - 2007. - 22 – P. 805-814
72. Michelson, P.H. Pulmonary complications of haematopoietic cell transplantation in children. / Michelson P.H., Goyal R., Kurland G. // *PaediatrRespir Rev.* – 2007. - 8. - P. 46–61.
73. Minetto, M. Muscle fiber conduction slowing and decreased levels of circulating muscle proteins after short-term dexamethasone administration in healthy subjects. / M. Minetto, A. Botter, F. Lanfranco et al. // *Clin Endocrinol Metab.* -April 2010. - 95(4) – P. 1663-1671.

74. Mitch, W. E. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. / W. E. Mitch, A. L. Goldberg // *N Engl J Med.* - 1996. - 335(25) – P. 1897-1905.
75. Mitsui, T. Chronic corticosteroid administration causes mitochondrial dysfunction in skeletal muscle. / T. Mitsui, H. Azuma, M. Nagasawa [et al.] // *Neurol.* - August 2002. - 249(8) – P. 1004-1009.
76. Moorman, A. A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. / Moorman A., Enshaei A., Schwab C. et al. // *Blood.* – 2014. - 124(9). – P. 1434–44.
77. Morichima, Y. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. / Morichima Y., Kashiwase K., Matsuo K. et al. // *Blood.* - 2015. -125(7). P. 1189–97.
78. Moricke, A. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. / Moricke A. et al. // *Leukemia.* - 2010. - Vol. 24, № 2. - P. 265–284.
79. Namkoong, Ho. Clinical and radiological characteristics in patients with late severe lung injury after hematopoietic stem cell transplantation. / Ho Namkoong Makoto Ishii et al. // *BMC Pulmonary Medicine.* – 2017 – 17. – P. 123.
80. NHLBI Workshop summary. Respiratory muscle fatigue. Report of the Respiratory Muscle Fatigue Workshop Group // *Amer. Rev. Respir. Dis.* - 1990. - 142. - P. 474.
81. Nishio, N. Late-onset non-infectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. / Nishio N., Yagasaki H., Takahashi Y. et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2009. - 44(5). – P. 303–8.
82. Paina, O. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acute leukemia in progressive disease: MAC vs RIC, PTCY vs conventional prophylaxis of aGVHD, T-cell depleted vs T-cell replete haplo-grafts. / Paina O., Stancheva N., Semenova E. et al. // *Bone Marrow Transplant.* -2015. – 50 - (Suppl 1).25S.

83. Palmas, A. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic bone marrow transplantation. / Palmas A., Tefferi A., Myers J.L. et al. // *Br J Haematol.* – 1998. - 100(4). – P. 680–7.
84. Panoskaltsis-Mortari, A. An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. / Panoskaltsis-Mortari A., Griese M., Madtes D.K. et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2011. - 183(9). – P. 1262–79.
85. Passweg, J. R. Treatment and hematopoietic SCT in aplastic anemia / J.R. Passweg, M. Aljurf // *Bone Marrow Transplant.* — 2013. — Vol. 48, № 2. — P. 161.
86. Patel, O. A. Decreased pulmonary function in survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in long-term periods. / Oh A. Patel, P. Sweiss et al. // *Bone Marrow Transplantation.* – 2016 – 51. - P. 283-285.
87. Pathak, V. Macrolide use leads to clinical and radiological improvements in patients with cryptogenic organizing pneumonia. / Pathak V., Kuhn J.M., Durham C. et al. // *Ann Am Thorac Soc.* - 2014. - 11(1). P. 87–91.
88. Pavletic, S.Z. Pretransplant lung function, respiratory failure, and mortality after stem cell transplantation. / Pavletic S.Z., Martin P., Lee S.J., Mitchell S., Jacobsohn D., Cowen E.W. et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2005. – 172. – P. 384–390
89. Pavletic, S.Z. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease: National Institute of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. Response criteria working group report. / Pavletic S.Z., Martin P., Lee S.J., Mitchell S., Jacobsohn D., Cowen E.W. et al. // *Biol Blood Marrow Transpl.* – 2006. – 12. - P. 252–266.
90. Peters, C. Stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors – The ALL-SCT-BFM-2003 trial. / Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A. et al. // *J Clin Oncol.* – 2015. -23(11). – P. 1265–74.
91. Peters, C. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT. / C. Peters, A. Kuhlen, J. H. Dalle [et al.] // *British Journal of Haematology* -2017. - 180 (Suppl. 2). DOI: 10.1111/bjh. 14965.

92. Pidala J., Vogelsang G., Martin P., Chai X., Storer B., Pavletic S., et al. Overlap subtype of chronic graft-versus-host disease is associated with an adverse prognosis, functional impairment, and inferior patient-reported outcomes: a Chronic Graft-versus-Host Disease Consortium study. *Haematologica* 2012; 97 (3): 451–8.
93. Pigazzi, M. Minimal residual disease monitored after induction therapy by RQ-PCR can contribute to tailor treatment of patients with t(8;21) RUNX1-RUNX1T1 rearrangement. / Pigazzi M., Manara E., Buldini B. et al. // *Hematologica*. - 2015. - 100(3). – P 99–101.
94. Pui, C. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. / Pui C., Carroll W., Meshinchi S., Arceci R. // *J Clin Oncol* 2011. - 29(5). – P. 551–65.
95. Quigley, P. M. The effects of bone marrow transplantation on pulmonary function in children. / Quigley P.M., Yeager A.M., Loughlin G.M. // *Pediatr Pulmonol*. – 1994. – 18. – P. 361–7.
96. Rabin, K. R. Acute lymphoblastic leukemia / Rabin K.R., Gramatges M.M., Margolin J.F. // *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7th ed. 2015. - P. 463–497.
97. Ratjen F. High-dose corticosteroid therapy for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation in children. / Ratjen F., Rjabko O., Kremens B. // *Bone Marrow Transplant*. -2005. -36(2). - P. 135–8.
98. Roca, J. Fatal airway disease in an adult with chronic graft-versus-host disease. / Roca J., Grañeña A., Rodriguez-Roisin R. et al. // *Thorax*. – 1982. - 37(1). P. 77–8.
99. Rundell K. W., Evans T. M., Baumann J. M., Kertesz M.F. Lung function measured by impulse oscillometry and spirometry following eucapnic voluntary hyperventilation // *Can. Respir. J.* — 2005; 12 (5): 257–263.
100. Ruutu, T. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for standardized practice. / Ruutu T., Gratwohl A., de Witte T. et al. // *Bone Marrow Transplant*. – 2013. - 49(2). P. 168–73.

101. Sakaida, E. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with graft-versus-leukemia effect. / Sakaida E., Nakaseko C., Harima A. et al. // *Blood* 2003. -102(12). – P. 4236–42.
102. Santo Tomas, L. H. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for leukemia. / Santo Tomas L.H., Loberiza F.R. Jr, Klein J.P. et al. // *Chest*. – 2005. -128(1). P. 153–61.
103. Schlenk, R. F. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. / R. F. Schlenk, K. Dohner, J. Krauter [et al.] // *N Engl J Med*. - 1 May 2008. - 358(18) - pp 1909-1918.
104. Schwarzer, A.P. A chronic pulmonary syndrome associated with graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. / Schwarzer A.P., Hughes J. M., Trotman-Dickenson B., Krausz T., Goldman J.M. // *Transplantation*. – 1992. – 54. – P. 1002–8.
105. Scheinberg, P. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia / P. Scheinberg, C.O. Wu, O. Nunez et al. // *Br. J. Haematol*. — 2009. — Vol. 144, № 2. — P. 206-216.
106. Schoettler, M. The Pathophysiology of Acquired Aplastic Anemia: Current Concepts Revisited. / Schoettler M. L, David G Nathan D. G.// *Hematol Oncol Clin North Am*. -2018. 32(4). – P. 581-594. doi: 10.1016/j.hoc.2018.03.001.
107. Schultz, K. R. Risk-and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). / K. R. Schultz, D. J. Pullen, H. N. Sather [et al.] // *Blood*. - 1 February 2007. - 109(3) - pp 926-935.
108. Shulman, H. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. / Shulman H., Sullivan K., Weiden P. et al. // *Am J Med*. – 1980. - 69(2). -P 3204–17.
109. Smith H. J., Peinhold P., Goldman V. D. Forced oscillation technique and impulse oscillometry // *Eur. Respir. Monogr*. — 2005; 10 (31): 72–105.

110. Socie, G. Allogeneic bone marrow transplantation for the treatment of aplastic anemia: current results and expanding donor possibilities / G. Socie // *ASH Education Book*. — 2013. — Vol. 2013 — P. 82-86.

111. Socie, G. Current issues in chronic graft-versus-host disease. / Socie G., Ritz J. // *Blood*. -2014. -124(3). P. 374–84.

112. Soubani, A. O. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. / Soubani A.O., Uberti J.P. // *Eur Respir J*. – 2007. - 29(5). P. 1007–19.

113. Srinivasan A. Pre-hematopoietic stem cell transplant lung function and pulmonary complications in children/ Ashok Srinivasan, Saumini Srinivasan, Sudeep Sunthankar, Anusha Sunkara, Guolian Kang, Dennis C Stokes, Wing Leung// *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Dec;11(10):1576-85. doi: 10.1513/AnnalsATS.201407-308OC.

114. S. Sritippayawan. What are the best pulmonary function test parameters for early detection of post-lung transplant bronchiolitis obliterans syndrome in children? / Suchada Sritippayawan, Thomas G Keens, Monica V Horn, Vaughn A Starnes, Marlyn S Woo.// *Pediatr Transplant*. 2003 Jun;7(3):200-3. doi: 10.1034/j.1399-3046.2003.00069.x

115. Swerdlow, S. H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Revised 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research in Cancer (IARC) / ed. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H T.J. - 2017. - P.585.

116. Theuws J., Kwa S., Wagenaar A., Seppenwoolde Y., Boersma L. J., Damen E. M. et al. Predictors of overall pulmonary function loss in relation to 3-D dose distributions for patients with breast cancer and malignant lymphoma/ *Radiother. Oncol*. – 1998. 49: 233 – 243.

117. Uderzo, C. of cumulative anthracycline dose, preparative regimen and chronic graft-versus-host disease on pulmonary and cardiac function in children 5 years after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective evaluation on behalf of the EBMT Pediatric Diseases and Late Effects Working Parties. / Uderzo C., Pillon M., Corti P., Tridello G., mTana F., Zintl F., et al. // *Bone Marrow Transplant*. – 2007. – 39. – P. 667–75.

118. Ueda, K. Outcome and treatment of late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic haematopoietic SCT. / Ueda K., Watadani T., Maeda E. et al. // *Bone Marrow Transplant.* – 2010. -45(12). P. 1719–27.

119. Ukonmaanaho EM. Sleep-related breathing disorder in non-infectious pulmonary complications after pediatric allogeneic stem cell transplantation/ Elli-Maija Ukonmaanaho, Turkka Kirjavainen, Laura Martelius et al. // *Pediatr Res.* 2023 Jun;93(7):1983-1989. doi: 10.1038/s41390-022-02339-7.

120. Vogel J., Smidt U. Impulse oscillometry — Analysis of lung mechanics in general practice and the clinic, epidemiological and experimental research. — Frankfurt am Main: pmi Verlagsgruppe GmbH, 1994.

121. Vora, A. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomized controlled trial. / Vora A., Goulden N., Wade R. et al.// *Lancet Oncol.* – 2013. - 14(3). – P. 199–220.

122. Wang, S. 2016 Revision to the WHO classification of acute lymphoblastic leukemia. / Wang S., He G. // *J. Transl. Intern. Med.* Walter de Gruyter GmbH. - 2017. - Vol. 4, № 4. - P.147–149.

123. Wenzinger, C. Updates in the pathology of precursor lymphoid neoplasms. / Wenzinger C., Williams E., Gru A.A. // *The revised Fourth edition of the WHO Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Curr Hematol Malig Rep.* - 2018. - P.275–288.

124. Williams, K. M. How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2017. – 26. -129(4). - P. 448–55.

125. Xu, Z. Haploidentical stem cell transplantation for aplastic anemia: the current advances and future challenges. / Xu ZL, Huang XJ. // *Bone Marrow Transplant.* -2021. -56(4). P. -779-785. doi: 10.1038/s41409-020-01169-7.

126. Yang, S. Comparison of Outcomes of Frontline Immunosuppressive Therapy and Frontline Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Severe Aplastic Anemia Who Lack an HLA-Matched Sibling Donor. /

Shiwei Yang 1, Xiaoli Yuan 2, Rongjun Ma. et al. // *Biol Blood Marrow Transplant* / - 2019/ -25(5). P. -975-980. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.01.017.

127. Young, N.S. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia / N.S. Young // *ASH Education Book*. — 2013. — Vol. 1. — P. 76-81.

128. Yoshida, N. First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from matched family donor versus immunosuppressive therapy / N. Yoshida, R. Kobayashi, H. Yabe et. al. // *Haematologica*. — 2014. — Vol. 99, № 12. — P. 1784-1791.

129. Yoshimi, A. Hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults with secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia after aplastic anemia / A. Yoshimi, B. Strahm, I. Baumann et al. // *Biol. Blood Marrow Transplant*. — 2014. — Vol. 20, № 3. — P. 425-429.

130. Zhokhova, Yu. P. Clinical significance of ultrasound examination of diaphragm excursions in children with bronchial asthma/ Zhokhova Yu. P., Dvoryakovskaya G. M., Reutova V. S. // *Ultrasound diagnostics*. – 1998. - 2. – P. 55-58.

131. Авдеев, С. Н. Оценка силы дыхательных мышц в клинической практике. // *Практическая пульмонология*. - 2008. - 4. - С. 12-17.

132. Афанасьев, Б. В. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей: настоящее, проблемы, перспективы. / Б. В. Афанасьев, Л. С. Зубаровская, И. С. Моисеев // *Журнал детской онкологии и иммунологии*. - 2015 (2) – стр. 28 – 42.

133. Бадалян, Л. О. Клиническая электронейромиография. / Бадалян Л. О., Скворцов И. А. // *Москва: Медицина*. - 1996. – С. 368.

134. Ганапиев, А. А. Применение аллогенной трансплантации костного мозга и иммуносупрессивной терапии при лечении больных приобретенной апластической анемией / А.А. Ганапиев, И.К. Голубовская, Ю.Р. Залялов и др. // *Тер. архив*. — 2010. — Т. 82, № 7. — С. 48-52.

135. Грилли М.А. Патофизиология легких / Пер. с.англ. под ред. Ю.В. Наточина/ М. БИНОМ. – 2005: 27 – 48.

136. Делягин, В. М. Состояние нервно-мышечного аппарата у детей на фоне химиотерапии по данным электрофункциональных методов исследования. / В. М. Делягин, О. А. Сердюк, Е. А. Корепанова, Т. А. Мякишева // Практическая медицина. - 2014. - 3(79) - С. 85-89.

137. Дьяконова Ю. Ю. Результаты противорецидивной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-MB-2014. / Ю.Ю. Дьяконова, О.И. Быданов, Н.В. Мякова с соавт. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. - 16 (3). – С. 7–14.

138. Желобов В.Г. Механизмы нарушения коагуляционного гемостаза при различных патогенетических вариантах анемий. / Желобов В.Г., Туев А.В., Агафонов А.В. // Тромбоз, гемостаз и реология – 2017. №2: 64-68.

139. Зуева, Е. Е. Иммунофетопическая диагностика острых лейкозов методом проточной цитометрии. / Е.Е. Зуева, Б.В. Афанасьев, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. 2004. – Т.6, № 1-2. – 9-25.

140. Казакова, А. Н. В-острый лимфобластный лейкоз (12;21). Методы определения. Результаты терапии по протоколу MB-2008. / А. Н. Казакова, Е. А. Матвеева, Н. М. Тимофеева [и др.] // Вестник гематологии. - 2013. - 2(9) -стр. 19.

141. Карачунский, А. И. Острый лимфобластный лейкоз. / Карачунский А. И., Мякова Н. В. // Педиатрия: национальное руководство в 2 т. М, ГЭОТАР-Медиа. -2009. - С. 944–955.

142. Коцкая, Н. Н. Медико-статистические характеристики и комплексная оценка результатов лечения острых лимфобластных лейкозов у детей. // Сибирское медицинское обозрение. 2011. – 6. – 8-13.

143. Кузьмич, Е. В. Анализ результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от степени HLA-подбора пациента и неродственного донора. / Кузьмич Е. В., Алянский А. Л., Иванова Н. Е. и др. // Онкогематология. – 2014. – 3. С. 25–31. [Kuzmich, Ye. Analysis of the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depending on HLA matching of the unrelated donor/recipient pair. / Kuzmich Ye. V., Alyanskiy A. L.,

Ivanova N. Ye. // Onkogematologiya - Oncohematology. – 2014. – 3. Н. 25–31. (In Russ.)].

144. Кулагин, А. Д. Клинико-гематологические и иммунологические критерии долгосрочного прогноза приобретенной апластической анемии. Автореферат диссертации д-ра мед. наук.: 14.01.21, 14.03.09 / Кулагин Александр Дмитриевич // — СПб., 2015. — 296 с.

145. Леонтьева Н.М. Метод импульсной осциллометрии в диагностике ранних изменений функционального состояния респираторной системы у больных бронхиальной астмой легкого течения. / Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П., Соловьева И.А. // Архив внутренней медицины – 2019; 3: 213 – 221.

146. Лерхендорф Ю.А. Поражение легких неинфекционного генеза после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. / Ю. А. Лерхендорф, В. М. Делягин // Практическая медицина. -2013. -5(74) – С. 38-42.

147. Луговская, С. А. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов. / С. А. Луговская, М. Е. Почтарь, Н. Н. Тупицин // М.- Тверь: Триада, 2005. – С. 168.

148. Лукина О.Ф. Современные методы исследования функции легких у детей. – «Лечащий врач». – 2003. – №3. – с.32-34.

149. Лукина О.Ф. Импульсная осциллометрия в оценке нарушений дыхания у детей с хроническими заболеваниями легких./ Лукина О.Ф., Фастовская А.М., Хан М.А., Серeda Е.В., Симонова О.И., Тарасова О.В. // Функциональная диагностика в педиатрии – 2010; 2 (3): 24 – 28.

150. Лукина О.Ф. Особенности исследования функции внешнего дыхания у детей и подростков. - Практическая пульмонология 2017; 4: 39–44.

151. Масчан, А. А. Лечение апластических анемий у детей. Автореферат. Диссертации д-ра мед. наук // — М., 1998. — С. 55.

152. Масчан, А.А. Врожденные и приобретенные апластические анемии. Под редакцией А.Г. Румянцева и Е.В. Самочатовой (ed): "Практическое

руководство по детским болезням. Том IV. Гематология/онкология детского возраста." -2004.

153. Масчан, М. А. Острый лимфобластный лейкоз у детей. / Масчан М.А, Мякова Н.Ю. // Онкогематология – 2006 – 1-2. С. 50 – 63.

154. Новичкова, Г. А. Иммуносупрессивная терапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей с приобретенной апластической анемией: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.09, 14.00.29 / Новичкова Галина Анатольевна. — М., 2009. — С. 76.

155. Неклюдова Г.В., Черняк А.В. Клиническое значение исследования диффузионной способности легких. Пульмонология и аллергология – 2013. 4: 54 – 59.

156. Новичкова, Г.А. Иммуносупрессивная терапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении детей с приобретенной апластической анемией. /Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. // Москва. - 2009.

157. Паина, О.В. Аллогенная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток от гаплоидентичного донора в лечении первичной химиорезистентности и рецидивов острых лейкозов у детей и подростков. / О. В. Паина // Автореферат к диссертационному исследованию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. -Москва. – 2017.

158. Перцева, Т. А. Оценка функционального состояния дыхательной мускулатуры у больных с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких в формировании индивидуальных программ реабилитации / Перцева Т. А., Конопкина Л. И., Богуславская Е. В. //Український пульмонологічний журнал. – 2004. - 3. – Р. 32-33.

159. Политова Е. А. Функциональное состояние периферического нервно-мышечного аппарата у детей и подростков с острыми лейкозами и лимфомами на фоне проведения современной программной терапии. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - Москва - 2017. – С. 73.

160. Поп В. П. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: перспективы и альтернативы, собственный опыт. / Поп В.П., Рукавицын О. А. // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2017.- 2(4) – С. 46-69.
161. Румянцев, А. Г. Научные достижения и перспективы развития детской гематологии/онкологии. / А. Г. Румянцев // Вопросы современной педиатрии. - 2010. - 9(4) – С. 7-15.
162. Румянцев, А. Г. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. / Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. // - 2009. С. 448.
163. Румянцев, А. Г. Федеральные клинические рекомендации по лечению хронической реакции трансплантат против хозяина у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. / А. Г. Румянцев и А. А. Масчан - Москва - 2014. А.
164. Румянцев, А. Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению приобретенной апластической анемии. / А. Г. Румянцев, А. А. Масчан. // Москва. -2014.
165. Румянцев, А. Г. Острый миелобластный лейкоз у детей. Перспективы оптимизации лечения (обзор литературы). // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2017. – 1 (4). С. 30 – 35
166. Румянцева, Ю. В. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. / Румянцева Ю. В., Карачунский А. И., Румянцев А. Г. // Педиатрия. – 2009. - 84(4). - Р. 19–27. [Rumyantseva Yu. V., Karachunsky A. I., Rumyantsev A. G. Optimization of the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children in Russia. *Pediatriya = Pediatrics* 2009;84(4):19–27. (In Russ.)].
167. Семенова, Е. В. Лечение рефрактерных форм острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков: реиндукция ремиссии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. / Е. В. Семенова, Н. В. Станчева, С. Н. Бондаренко [и др.] // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. -2013. - 1(6) - стр. 53-58.

168. Семенова, Е. В. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков группы высокого риска. Автореф. дис. д-ра мед. наук. СПб. - 2014 [Semenova E. V. The role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents at high risk. Dissert. D. Sci. Saint-Petersburg. - 2014 (In Russ.)].

169. Синяев А.А. с соавт. / Новая коронавирусная инфекция у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. / Синяев А.А., Гриненко А.О., Попова М.О., Рогачева Ю.А., Спиридонова А.А., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Морозова Е.В., Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Владовская М.Д., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Кулагин А.Д. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – 3 (24). С. 196 – 201. DOI: 10.36488/emas.2022.3.196-201.

170. Скворцова, Ю. В. Поздние неинфекционные поражения легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. / Ю. В. Скворцова, А. Е. Руднева, В. М. Делягин, Ю. А. Лерхендорф, Г. В. Терещенко, Д. Н. Балашов, М. А. Масчан, А. А. Масчан // Онкогематология. – 2015. – 1. – С. 29 – 36. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-1-29-36.

171. Скворцова Ю.В. Новое в патогенезе, диагностике и лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной ТГСК./ Скворцова Ю.В., Новичкова Г.А., Масчан А.А // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии – 2018. – Том 17 (№2). – С. 121-135.

172. Терещенко, Г. В. Синдром торакальной «утечки воздуха»: частота встречаемости и рентгенологическая семиотика в структуре поздних неинфекционных поражений легких у детей после аллогенной ТГСК. / Г. В. Терещенко, Е. С. Терновая, Л. Н. Шелихова, Ю. В. Скворцова, Д. В. Литвинов, Г.А. Новичкова, А. А. Масчан. // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2019. - Том 18 (№ 2). – С. 92–102.

173. Трахтман, П. Е. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в лечении врожденных и приобретенных незлокачественных

заболеваний у детей: автореф. дис. д-ра мед. наук/ Трахтман П. Е. — М., 2011. — С. 32.

174. Уэст Д.Б. Патофизиология органов дыхания / Пер. с англ. под ред. А.И. Синопальникова / М. БИНОМ – 2005: 44 - 48.

175. Фролова А. С. Легочные осложнения у детей и подростков после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. / Фролова А. С., Волкова А. Г., Паина О.В. с соавт.// Учёные записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Т. XXIX № 3 (2022) С. 81–90.

176. Шик Л.Л., Канаев Н.Н. Руководство по клинической физиологии дыхания // Л.: Медицина – 1980: 78-81.

177. Шихмирзаева, Э. К. Принцип одномоментной неинвазивной оценки центральной регуляции дыхания, усилия дыхательных мышц и функционального состояния лёгких: реализация в повседневной клинической практике / Лекции 32-го ежегодного Петрозаводского семинара для повышения квалификации специалистов, работающих в различных разделах медицины критических состояний. – Петрозаводск, 1996. - С.14-16.